UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
Année 1973 - N°

A PROPOS DE NEUF CAS DE SYNDROME DE CUSHING

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 22 Septembre 1973

par

DJAMAKEBIR NOUREDDINE

né le 6 Novembre 1948 à Blida

Membres du Jury :

M. EL OKBY Ali, Professeur de Thérapeutique Chirurgicale et de Chirurgie Expérimentale	**Président**
M. BEN MILOUD Moulaï, Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques	**Juges**
M. KEDDARI Mostéfa, Maître de Conférence Agrégé Pédiatrie et Puériculture	
M. AIT MESBAH Oumessaoud, Chargé de Cours d'Endocrinologie Nutrition	

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
Année 1973 - N°

A PROPOS DE NEUF CAS DE SYNDROME DE CUSHING

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 22 Septembre 1973

par

DJAMAKEBIR NOUREDDINE

né le 6 Novembre 1948 à Blida

Membres du Jury :

M. EL OKBY Ali, Professeur de Thérapeutique Chirurgicale et de Chirurgie Expérimentale	**Président**
M. BEN MILOUD Moulaï, Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques	**Juges**
M. KEDDARI Mostéfa, Maître de Conférence Agrégé Pédiatrie et Puériculture	
M. AIT MESBAH Oumessaoud, Chargé de Cours d'Endocrinologie Nutrition	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE :

A la mémoire de mon grand frère

A mon père

A ma mère

A mes frères et mes soeurs

A toute ma famille

A mes ami (e) s

A notre Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur EL OKBY

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Durant notre passage dans votre service, nous avons pu apprécier vos qualité humaines et bénéficier de votre riche enseignement.

Nous ne saurions qu'insuffisamment vous dire notre gratitude et notre respect.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici, notre attachement et notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur BENMILOUD M.

Nous lui devons le sujet de notre thèse.

Il a été toujours près de nous, ne nous ménageant ni son temps ni ses connaissances.

Son aide et ses qualités humaines ont été et restent pour nous, objet d'admiration.

Puisse t-il trouver dans ce travail, notre infinie reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé KEDDARI

Qui nous a fait le privilège d'accepter de juger ce travail.

Nous le remercions, et l'assurons de notre haute considération.

A Monsieur le Docteur AIT MESBAH

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre vive reconnaissance et notre profonde gratitude.

Au Docteur BELABES

Nous le remercions pour ses précieux conseils qui ont rendu possible la réalisation de ce travail.

A Monsieur et Madame CHITOUR

Avec toute notre reconnaissance

A Monsieur et Madame BOUCEKKINE

Avec notre profonde gratitude

A Madame MEHDAOUI
Madame KAZI
Mademoiselle ABDELMOUMENE

A nos Maitres de la faculté et des hopitaux.

A tout le personnel d' ENDOCRINOLOGIE.

(service d'Endocrinologie, laboratoire des Isotopes,
laboratoire de chimie hormonale.)

PLAN

INTRODUCTION

I. HISTORIQUE

II. PHYSIOLOGIE DU CORTISOL

III. RAPPEL

IV. OBSERVATIONS

V. COMMENTAIRE

VI. DISCUSSION

CONCLUSION

INTRODUCTION

Le syndrome de Cushing ou hypercorticisme métabolique est dû à une sécrétion exagérée du cortisol.

Cette affection dont l'étiologie est mal élucidée à l'heure actuelle, est grave en elle-même et la complexité des désordres physiopathologiques pose de multiples difficultés thérapeutiques.

Le syndrome de Cushing, dans sa forme complète, ne souffre pas de discussion diagnostique, ce qui n'est pas le cas des états frontières de la maladie. La pluralité des examens complémentaires reflète la difficulté du diagnostic étiologique.

Neuf cas de syndrome de Cushing ont été isolés, dans la période allant de 1967 à 1973, dans le service d'Endocrinologie d'Alger (Pr. M. BENNILOUD).

La présente étude rapporte l'analyse et la discussion de ces neufs observations.
En plus de certaines remarques cliniques et biologiques, une mention particulière est réservée à l'entité étiologique du syndrome de Cushing de l'enfant. (3 observations sur 9).
Les modalités thérapeutiques choisies sont l'occasion d'une étude comparative avec l'expérience de certains auteurs.

Sur le plan pratique et en complément avec la clinique, l'accent est mis tout spécialement sur l'interêt des épreuves de freinage au Décadron préconisées par LIDDLE.

//-// I S T O R I Q U E

La première description plus précise du syndrome de Cushing a été faite par APERT 1910 (1) et GAILLAIS 1911 (6). Ces auteurs ont soulevé l'hypothèse d'une origine surrénale du syndrome, bien qu'ils aient surtout porté leur attention sur les troubles génitaux.

En 1912, H. Cushing rapporte un cas d'obésité avec hypertrichose, aménorrhée et développement excessif des caractères sexuels secondaires. A cette époque, Cushing s'interroge sur les différentes étiologies possibles : hypophysaire, surrénalienne, ovarienne ou épiphysaire.

En 1913, SICARD et REILLY (14) rapportent avec précision une observation complète où tous les éléments cliniques actuels du syndrome sont décrits et à propos de laquelle ils soulèvent l'hypothèse d'une origine hypophysaire possible et envisagent, en conséquence, la roentgenthérapie dirigée contre l'hypophyse.

En 1926, PARKES-WEBER (13) rapporte le cas d'une jeune femme diabétique, hypertendue, aménorrhéïque qui présentait une obésité facio-tronculaire et des vergetures. Il découvrira à l'autopsie un adénome basophile de l'hypophyse (ce cas sera intégré par Cushing dans son travail en 1932).

Mais c'est incontestablement à CUSHING 1932 (5) que l'on doit l'individualisation du syndrome, portant aujourd'hui son nom, caractérisé cliniquement par l'association obésité facio-tronculaire, ostéoporose, aménorrhée, hirsutisme, vergetures pourpres, hypertension et asthénie. Il le rattacha à un adénome basophile de l'hypophyse.

Cependant en 1935, CROOKE (3) décrivit une dégénérescence basophile des cellules anté-hypophysaires qui n'est pas tumorale, au cours d'hypercorticismes d'origine variée. Cette altération commune à tous les hypercorticismes contribuera à établir la confusion entre la maladie décrite par CUSHING et les hypercorticismes d'autre origine.

Durant cette période, l'origine hypophysaire du syndrome sera mise en doute et on envisage une origine surrénalienne possible.

Aussi bien, de nombreux cas de syndrome de Cushing sont-ils décrits qui traduisent l'existence d'une tumeur cortico-surrénale.

Par la suite, la découverte des hormones cortico-surrénales permet d'affirmer que l'hypercortisolisme est l'élément fondamental du syndrome et qu'il rend compte de la quasi totalité de ses symptômes pathognomoniques. Celle de l'ACTH permet de soupçonner d'abord, d'affirmer ensuite le rôle que joue son excès dans la stimulation pathologique du cortex surrénal.

La cellule de CROOKE va pouvoir interprétée comme épiphénomène puisqu'elle sera retrouvée dans diverses affections après traitement par la cortisone.

Depuis la publication principe de THORNE 1952 (16) des observations de cancer extra surrénal avec syndrome de Cushing sont publiés. Parallèlement, plusieurs observations de tumeurs hypophysaires à l'origine de ce syndrome sont rapportées. La découverte du cortico-releasing factor (CRF) par GUILLEMIN et ROSENBERG 1955 (7) reporte au dessus de l'hypophyse le point de départ probable de la maladie, dans les cas non tumoraux, qui paraissent liés à une rupture de l'homéostasie à l'échelon hypothalamique.

On a décrit (MELLINGER 1956 (10) et SPRAGUE 1956 (15)) des formes intermédiaires entre hyperplasie et adénome qui sont caractérisées par la présence de micronodules multiples dans une ou deux surrénales.

LIDDLE (9) en 1956, définit un freinage par la 9 alfa fluoro-prédnisolone mais c'est en 1960 que ce même auteur établit les modalités des différents freinages actuellement réalisés. Parallèlement, diverses thérapeutiques sont proposées.

Les traitements chirurgicaux furent les premiers tentés:

- La première guérison par surrénalectomie pour tumeur est obtenue par COLLETT en 1924.

- Quant à la résection partielle des deux surrénales, elle est pratiquée pour la première fois par WALTER-WILDER-KEPLER en 1934.

- En 1933, NAFFZINGER (11) tente la première hypophysectomie.

Puis en raison de la gravité des interventions chirurgicales à cette époque, de nombreux auteurs ont préféré les agents physiques : radiothérapie externe dès 1932 (Cushing) et implantation de corps radio actifs (RADON, PATTISON et SWAN en 1935).

A partir de 1950, la surrénalectomie bilatérale devient possible grâce à l'introduction thérapeutique de la cortisone.
Durant cette même année, apparut la thérapeutique chimiothérapie dont le premier corps proposé fut l'Amphénone. Son action anticortisolique fut démontrée par HERTZ (8).

Depuis, d'autres corps ont été employés comme anticorpisoliques en particulier la Métopyrone (SU 4885). Ces deux produits ont été abondonnés cependant le SU 4885 réalise une méthode pratique pour s'assurer de l'intégrité fonctionnelle de l'axe hypophyso-surrénalien.

b) une tumeur hypophysaire exteriorisée doit conduire à l'exerèse chirurgicale, souvent complétée par l'application d'agents physiques.

c) devant un hypercorticisme par hyperplasie bilatérale des surrénales d'origine centrale, deux éventualités sont possibles :

- soit le recours aux agents physiques à visée hypophysaire dans les formes peu évolutives.

- soit la surrénalectomie totale bilatérale si la maladie est sévère et évolutive avec le risque d'apparition d'une tumeur hypophysaire dans les suites (NELSON (12)).

d) devant un hypercorticisme paranéoplasique, le traitement rationnel est l'exerèse de la tumeur responsable. Mais le plus souvent, on devra se contenter d'une chimiothérapie.

e) une préparation médicale par OP'DDD est souhaitable dans les formes très évolutives où le risque opératoire est grand.

f) si le diagnostic étiologique du syndrome de Cushing reste hésitant, une exploration chirurgicale s'impose.

PHYSIOLOGIE DU CORTISOL

I) DEFINITION

Le cortisol (composé F de KENDALL ou Hydrocortisole) est l'hormone glucocorticoïde principale secrétée par les glandes corticosurrénales et formée à partir de l'acétate et du cholestérol.

Sa définition chimique exacte est le 11 Béta, 17,21 tri hydroxy delta 4 prégnène 3-20 dione.

II) ORIGINE ET SECRETION.

Le cortisol est secrété par les couches internes de la glande corticosurrénale (réticulée et essentiellement fasciculée), qui possèdent l'équipement enzymatique complet (17 Hydroxylase) pour produire du cortisol.

La secrétion journalière est de 10 à 20 mg chez les sujets normaux ; elle est un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme ; elle se modifie peu avec l'âge. Chez l'enfant, la secrétion rapportée au m^2 de surface corporelle est du même ordre de grandeur que celle de l'adulte.
Cette secrétion subit chez l'homme, des fluctuations cycliques qui se répètent chaque jour, constituant un rythme nycthéméral ou plutôt un cycle veille-sommeil (NICHOLS (28)).

Ainsi, chez les sujets normaux, le taux minimum se situerait entre minuit et trois heures du matin. Il s'élève pendant le sommeil pour atteindre un maximum au moment du réveil ou un peu avant.

Des travaux récents de HELMAN et coll. (15) ont montré que la moitié du cortisol secrété par vingt quatre heures, le serait par bouffées épisodiques, dans la deuxième partie de la nuit. L'autre moitié serait secrétée de la même façon dans le reste de la journée, mais avec des intervalles de quiescence plus longs.

III) TRANSPORT.

La plus grande partie du cortisol sanguin se trouve dans la plasma. Le taux de cortisol plasmatique est de 16 ug/100 ml à 8 heures du matin.

Le cortisol se trouve sous deux formes dans le plasma :

- 90 à 95 % du cortisol est lié à une protéïne porteuse spécifique appelée TRANSCORTINE ou C.B.G. (corticostéroïd binding protéïn).

- une petite partie reste libre et représente la fraction active au niveau de la cellule, puisque seule capable de franchir l'endothélium capillaire (SANDGERG (31)). Cette fraction non liée filtre librement à travers le glomérule.

La Transcortine est une alpha 1 glycoprotéïne de poids moléculaire 52.000 (SEAL and DOE (32), SLAUNWHITE (33), MULDOON (25)). Elle est totalement saturée pour un taux de cortisol de 30 à 40 ug/100 ml, le cortisol en excès est fixé de façon non spécifique par l'albumine.
L'affinité de cette protéïne est maximale pour le cortisol, cependant elle peut fixer la corticostérone, le composé S (11 désoxycortisol) et la progestérone.

Les variations du taux de la transcortine peuvent modifier le taux de cortisol total sans que le taux du cortisol libre biologiquement actif soit affecté. Ainsi, lors de la grossesse ou lors d'un traitement par les oestrogènes, on observe une augmentation du cortisol total plasmatique due à une élevation du taux de la transcortine, sans augmentation de la fraction libre donc sans manifestations cliniques d'hypercorticisme.

Dans le syndrome de Cushing, réalisant une hypersécrétion de cortisol, la transcortine va être saturée, en proportion comme en valeur absolue ; il y a augmentation de la liaison du cortisol à l'albumine et le taux du cortisol libre augmente (SANDBERG (31)).

La capacité de liaison du cortisol à la transcortine varie en raison inverse du taux de cortisolémie. Plus celui-ci augmente, plus la fraction libre devient proportionnellement plus importante (MILLS (24), ROSS (30)).

Notons que l'affinité de la transcortine varie selon les espèces. C'est ainsi que chez le rat, le maximum d'affinité est pour la corticostérone. Cette propriété d'affinité sélective est à la base des méthodes de dosage du cortisol par radio compétition dans le plasma (MURPHY (26) et NUGUENT (29)).

IV) ACTION AU NIVEAU DES EFFECTEURS - CONSEQUENCES D'UNE HYPERSECRETION DE CORTISOL.

1) Métabolisme glucidique.

- Les expériences d'ASHMORE (2), HAYNES (14) et EISENSTEIN (9) ont montré qu'il y avait un effet direct de l'hormone sur le tissu hépatique en stimulant la synthèse du glucose. Le cortisol stimulerait les actions enzymatiques contrôlant les différentes étapes de l'incorporation des acides aminés dans les voies de la néoglucogénèse hépatique.

- Il existerait parallèlement une diminution de l'utilisation périphérique du glucose (LECOQ (19)).
Donc le cortisol possède un effet hyperglycémiant avec diminution de la tolérance au glucose, pouvont aboutir à un diabète sucré franc dans les hypercortisolismes.

2) Métabolisme lipidique.

- Des travaux expérimentaux (HAVEL (13) et ASHMORE (1)) ont prouvé que le cortisol est lipolytique alors qu'en clinique humaine, les dépôts graisseux sont diminués dans la maladie d'Addison et ils sont augmentés dans le syndrome de Cushing.

- LEBOEUF et DUROCHER (18) pensent que c'est la sécrétion accrue de l'insuline, conséquence de l'effet hyperglycémiant du cortisol, qui favorise la synthèse des acides gras et leur rétention dans l'adipocyte, masquant ainsi les effets directs du cortisol (lipolytique).

3) Métabolisme protéique.

Les effets du cortisol, au niveau du foie, sont apposés à ceux observés au niveau du muscle (CHRISTENSEN (5), WEBER (36) et FEIGELSON (11)).

Ainsi sur le muscle, le cortisol diminue la synthèse des protéïnes et augmente la protéolyse avec élevation du taux des acides aminés dans le plasma alors qu'au niveau du foie, la captation tissulaire des Acides aminés augmente.

Donc le cortisol fournit au foie, surtout aux dépens du muscle les acides aminés nécessaires à une réorganisation enzymatique en vue de favoriser, d'une part la néoglucogénèse et d'autre part la synthèse de nouvelles protéïnes enzymatiques. Ceci explique certaines manifestations de l'hypercorticisme métabolique (CRABBE (6)) :

- ostéoporose
- amyotrophie
- fragilité des téguments (vergetures)
- troubles de la cicatrisation
- hypoprotéïnémie

4) Equilibre hydro-minéral

- Le cortisol accroit le flux plasmatique rénal et filtration glomérulaire.

- A faible dose, il accroit l'excrétion du sodium par simple augmentation de la filtration glomérulaire alors qu'à forte dose, il entraîne une rétention sodée.

- Il accroit l'excrétion du potassium. Ceci explique la survenue possible d'une déplétion potassique, au cours des hypercorticismes avec le cas échéant alcalose métabolique.

5) Par ailleurs.

- le cortisol possède des effets anti-inflammatoires et pro-infectieux.

- A dose élevée, il diminuerait l'absorption intestinale du calcium avec bilan négatif de ce minéral.

- Il possède une action lytique sur les lymphocytes et les éosinophiles et une action de stimulation de la moelle osseuse portant sur les granulocytes neutrophiles et sur les érythroblastes. (BAULIEU (3)).

V) MECANISME D'ACTION.

Le cortisol libre du plasma entre librement dans les cellules. Dans ces cellules cibles, le cortisol va se lier à une protéïne réceptrice faisant partie du complexe récepteur. S'il ne trouve pas de récepteur spécifique, il reflue facilement hors de la cellule.

Le récepteur localisé initialement dans le cytoplasme devient secondairement partiellement nucléaire, après interaction primaire avec l'hormone, y réalisant une mise en place spécifique du complexe hormone-récepteur, au sein des structures du noyau (BAULIEU (3)).

VI)REGULATION DE LA SECRETION DU CORTISOL.

1) Relations hypophyso-surrénaliennes

Ellesse font par l'intermédiaire de l'A.C.T.H. Celle-ci a été isolée en 1962, chez l'homme, par LEE et coll.(20).

- l'A.C.T.H. est secrétée par les cellules Beta 3 basophiles et gamma chronophobes.

- Elle stimule la production du cortisol. En quantité accrue, elle entaîne une prolifération des couches fasciculée et réticulée avec augmentation de volume de la glande surrénale.

- Elle agit sur les premiers stades de la corticoïdo génèse par l'intermédiaure de l'AMP cyclique.

- Il convient de rappeler qu'il existe entre l'A.C.T.H. et la MSH d'étroites parentés chimiques qui expliquent leur effet semblable sur les mélanocytes.

2) Relations hypothalamo-hypophysaires

L'hypothalamus agit sur l'hypophyse antérieure par l'intérmédiaire de substances chimiques : les releasing factors (VAGUE et OLIVER (34)).

a) Origne des releasing factors :

Les facteurs hypothalamiques agissant sur la sécrétion hypophysaire de l'A.C.T.H. semblent provenir de l'hypothalamus postérieur (DE GROOT et HARRIS (8)).

b) Nature des releasing factors.

Pour être définis comme releasing factors, les substances isolées de l'hypothalamus et des vaisseaux portes doivent répondre aux critères énoncés par GUILLEMIN (12).
A l'heure actuelle, il existerait trois CRF :

- alpha 1 et alpha 2 CRF proches de l'alpha-MSH
- Beta CRF proche de la vasopressine.

c) Action physiologique des différents CRF.

Le problème n'est pas encore résolu.

Pour VAGUE et OLIVER (34), ces facteurs ont d'autres actions que la simple libération d'A.C.T.H. par l'antéhypophyse.

Ils agiraient, en effet, également sur la synthèse même de l'A.C.T.H. (CRITCHLOW (7) et JAKOBOWITZ (16)).

3) Mise en jeu de la régulation de la sécrétion du cortisol.

La sécrétion du cortisol suit les variations du taux d'A.C.T.H. dans le plasma (BERSON et YALOW (4)). Les facteurs influençant cette sécrétion d'A.C.T.H. sont de plusieurs ordres :

- les rétro-contrôles
- les stimulations neuro hormonales (secondaires aux "stress" ...)
- le rythme circadien.

a) Les rétro contrôles.

- le rétro contrôle long ou externe :

L'élevation du taux de cortisol libre plasmatique diminue la sécrétion d'A.C.T.H. et inversement.

- le rétro contrôle court ou interne :

L'A.C.T.H. influencerait sa propre sécrétion.

b) Stimulations neuro hormonales. Réponse aux agressions

L'élevation du taux d'A.C.T.H. plasmatique dans les minutes qui suivent l'application d'un stimulus stressant est en rapport non seulement avec une décharge mais aussi avec une augmentation de la synthèse de l'A.C.T.H. (VERNIKOS-DANELLIS (35)). Pour MIGEON (22), trois facteurs joueraient un rôle dans cette stimulation anté-hypophysaire :

- un facteur tissulaire mettant en jeu le système para sympathique.

- un facteur humoral.

L'Adrénaline secrétée par la medullo-surrénale provoquerait la sécrétion d'A.C.T.H. et aussi celle de la vasopressine.

- un facteur nerveux qui interviendrait soit sous forme de stress neurotrope (ESTEP et LIDDLE (10), YALLOW (37)), soit sous forme de stress systémique (volémie, équilibre hydro-électrolytique, pression osmotique).

En total, d'après VAGUE (34), la secrétion d'A.C.T.H. en réponse à une agression neurogène ou métabolique n'apparaît pas produite par un mécanisme univoque.

c) Le ryhtme circadien.

Comme nous l'avons vu, il existe une rythmicité dans la sécrétion du cortisol.
Pour LIDDLE (21), le rythme circadien du cortisol suit des fluctuations cycliques de secrétion d'A.C.T.H., elles même semblant secondaires à des variations du CRF, dictées par le système nerveux central.

On a observé avec KRIEGER (17), la suppression du rythme nycthéméral de la secrétion d'A.C.T.H. lors de lésions diverses interessant aussi bien l'hypophyse, l'hypothalamus que le reste du cerveau.

Enfin, il faut noter que dans la maladie de Cushing, il y a disparition de cette activité rythmique.

VII) DEVENIR DU CORTISOL.

La demie vie du cortisol est de 60 à 70 minutes.

La plus grande partie du cortisol est catabolisé dans le foie.

De façon schématique, le cortisol se répartit dans quatre voies :

- Une partie est éliminée dans les urines sans aucune transformation (0,5 %) : c'est le cortisol libre urinaire qui est le reflet de la teneur du plasma en cortisol libre et par conséquent de la fraction directement active.
Le cortisol libre urinaire est dosé par la méthode de radio compétition de MURPHY (27).

- une partie subit une sulfo et une glycoconjugaison au niveau du foie.

- une partie est oxydée en cortisone.

- la plus grande partie subit des réductions suceessives dans le foie : métabolites 17 hydroxylés qui sont éliminés dans les urines.

Une fraction de ces dérivés réduits perd la chaîne latérale et donne naissance à des 17 cétostéroïdes oxygénés en 11 (2 à 3 % du cortisol secrété.)

REMARQUE :

Bien que le syndrome de Cushing soit dû à une hypersécrétion de cortisol, il existe également mais pas toujours une augmentation de la secrétion des androgènes surrénaliens.

En effet l'administration d'A.C.T.H. à des sujets normaux élève non seulement la sécrétion du cortisol mais également celle des androgènes surrénaliens.

Pour MIGEON (23), la secrétion des androgènes surrénaliens dans le syndrome de Cushing, suivant l'étiologie, est la suivante :

- dans l'hyperplasie bilatérale des surrénales, il existe une hypersécrétion proportionnelle de tous les stéroïdes y compris les androgènes surrénaliens.

- le carcinome surrénalien entraîne une sécrétion aberrante d'androgènes.

- Dans l'adénome surrénalien, il peut y avoir uniquement une hypersécrétion de cortisol. En conséquence, la sécrétion d'A.C.T.H. est diminuée et la glande surrénale controlatérale est mise au repos d'où la diminution des androgènes surrénaliens.

APPEL

I/ SYMPTOMATOLOGIE DU SYNDROME DE CUSHING :

Le syndrome de Cushing, caractérisé par un excès de sécrétion du cortisol, s'observe à tout âge, surtout entre 18 et 45 ans, le plus souvent chez la femme (80 % des cas selon BAULIEU (1)).

A) Chez l'adulte :

quelle que soit son étiologie, le tableau clinique caractéristique de ce syndrome comporte :

1) Une répartition faciotronculaire des graisses, très évocatrice.

La surcharge graisseuse interesse la face et le tronc, et réalise un empatement du cou et des creux sus claviculaires. Souvent on observe un coussinet adipeux à la base de la nuque ("buffalo-neck"). Le faciès, arrondi et érythrosique est aussi très suggestif, contribuant à l'apparence d'une obésité qui n'est pas toujours vérifiée par la courbe de poids.

2) Une fagilité des téguments.

Celle-ci se traduit essentiellement par des vergetures pourpres, larges, et horizontales, le long des ceintures pelviennes et scapulaires , par un amincissement de la peau et parfois par des ecchymoses multiples.

3) Une amyotrophie qui prédomine surtout à la racine des membres.

4) Une ostéoporose avec ses douleurs dorsales ou lombaires et sa traduction radiologique surtout au niveau des côtes et du rachis.

5) Une aménorrhée qui est souvent un signe annonciateur du syndrome.

6) Des troubles de la glycorégulation qui peuvent être révélés par un syndrome polyuro-polydypsique.

7) Une hypertension artérielle systolodiastolique, permanente. Elle aggrave souvent le pronostic.

8) Des troubles psychiques caractérisés soit par un syndrome dépressif avec anxiété, soit par de l'irritabilité avec plaintes continuelles et hostilité à l'entourage. Plus rarement se développent de véritables psychoses (excitation maniaque, confusion ou délire).

9) Un virilisme pilaire qui réalise une hypertrichose à prédominance faciale (légère moustache et "rouflaquettes") et une dépilation fronto temporale réalisant des golfes masculins.

A ce virilisme pilaire peut s'associer une acné.

On ne doit pas oublier que devant un tel tableau d'hypercorticisme, la présence d'une mélanodermie doit faire évoquer une maladie de Cushing avec tumeur hypophysaire au même titre qu'un syndrome de Cushing para néoplasique (H. BRICAIRE et coll. (2)).

B) Chez l'enfant :

Le syndrome de Cushing n'est pas exceptionnel chez l'enfant avant l'âge de la puberté et même dans les premiers mois de la vie.

Son expression clinique connaît de nombreux points communs avec celle de l'adulte.

Cependant, d'après J. L de GMTES (5), l'hypertension artérielle, le déficit musculaire, les vergetures, les troubles du métabolisme glucidique et l'ostéoporose restent en léger retrait chez l'enfant tandis que l'hirsutisme et le virilisme génital y sont favorisés, surtout quand il s'agit d'un hypercorticisme dû à un adénocarcinome surrénalien.

Il faut souligner également la prédominance d'autant plus marquée que l'enfant est plus jeune de l'étiologie carcinomateuse.

Mais le fait le plus interessant à noter est le retard ou l'arrêt de la croissance avec retard de maturation osseuse, qu'entraine chez l'enfant, le syndrome de Cushing.

Nous rappelons, dabs le tableau I, la fréquence des manifestations cliniques caractérisant un syndrome de Cushing d'après les études de ROSS et Coll. 1966 (18) d'une part et d'autre part de SOFFER et Coll. 1961 (22).

	ROSS (601 cas)	SOFFER (450 cas)
Adiposité facio-tronculaire	88%	86%
Faciès lunaire	75%	88%
Hypertension artérielle	—	85%
Hirsutisme	65%	73%
Faiblesse musculaire avec amyotrophie	61%	67%
Troubles du cycle menstruel	60%	77%
Acné	45%	54%
Vergetures pourprées	42%	60%
Troubles psychiques	42%	46%
Lombalgies	40%	54%

Tableau I — selon ROSS (1966) et SOFFER (1961)

II/ BIOLOGIE

1) Examens biologiques indirects :

- Des troubles du métabolisme hydrocarboné peuvent être observés, depuis la simple anomalie de l'hyperglycémie provoquée jusqu'au diabète franc non acidosique.

- Troubles hydro électrolytiques avec tendance à l'hypernatrémie et l'hypokaliémie. L'alcalose hypokaliémique est inconstante.

- A la numération formule sanguine une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile est plus fréquente que la classique polyglobulie.

2) Dosages hormonaux et explorations dynamiques :

a) les 17 hydroxycorticostéroïdes (17 OH-CS) urinaires sont en moyenne nettement augmentés mais il existe une zone commune importante avec les chiffres normaux dans laquelle aucune conclusion n'est possible : un chiffre normal de 17 OH-CS n'exclut pas le diagnostic (R. SIMONIN et coll. (21)).

b) les 17 cétostéroïdes (17-CS) urinaires :

peuvent être normaux quel que soit le type anatomique ; un taux très élevé est pratiquement caractéristique de cancer, un taux très bas évocateur d'adénome cortico surrénalien (R.SIMONIN et coll. (21)).

c) le dosage du cortisol plasmatique :

s'il montre des chiffres élevés dans la majorité des cas avec perte du rythme circadien, peut être dans les limites de la normale (MANCINI (10)).

d) Epreuves de freinage par la Dexaméthasone ou Décadron (LIDDLE (9)).

- le freinage faible ou standard permet d'affirmer le diagnostic positif du syndrome de Cushing. En effet, à l'inverse des états d'obésité avec hypercorticisme d'entrainement, le syndrome de Cushing ne freine pas à faible dose de décadron.

- Par contre, on note une résistance plus ou moins absolue au freinage fort par la dexaméthasone suivant l'étiologie de l'hypercorticisme.

On a mis récemment l'accent sur l'intérêt pratique d'une épreuve de freinage par dose unique de dexaméthasone à minuit. (PAVLATOS F.C. (15), WOOD J.B. (24)).

e) Epreuves de stimulation :

Les résultats des épreuves de stimulation, associés à ceux du test de freinage possèdent une valeur d'orientation étiologique.

. pour l'épreuve d'excitation à l'A.C.T.H., une réponse négative exclut pratiquement l'hyperplasie. Des réponses variables ont été obtenues dans les hypercorticismes dûs à un adénome corticosurrénalien ou à une polymicro-adénomatose surrénalienne (PRUNTY (17), J.F. de GENNES et coll. (4), MEADOR et coll. (11)).

Pour les carcinomes surrénaliens et les cancers extra surrénaux avec syndrome de Cushing, la réponse est dans l'ensemble négative.

. le test à la métopyrone (SU. 4885) est positif en cas d'hyperplasie bilatérale des surrénales, à l'inverse des autres étiologies où il est en principe négatif.

Les résultats des épreuves dynamiques, suivant l'étiologie du syndrome de Cushing, sont résumés dans le tableau II.

3) Autres méthodes d'exploration, non pratiquées chez nous :

a) dosage du cortisol libre urinaire :

Le cortisol libre urinaire est dosé par la méthode de radio compétition de MURPHY (13).

Etiologies des syndromes d'hypercorticisme métabolique	Freinage Faible	Freinage Fort	Stimulation par A C T H	Test à la Métopyrone
Hyperplasie bilatérale	—	+	+	+
Adénome unique de la surrénale	—	—	+	—
Polymicroadénomatose	—	—	+ −	—
Carcinome surrénalien (17 céto.)	—	—	—	—

Tableau II — Résumé des épreuves dynamiques sur les 17-0 [illegible]s Urinaires

Dans le syndrome de Cushing, les chiffres du cortisol libre urinaires sont tous augmentés (taux normal est situé entre 10 ug et 120 ug/24 h).

Par ailleurs, une étude récente, comparative du taux du cortisol libre urinaire chez des sujets atteints d'hypercorticisme métabolique et des sujets présentant un état d'obésité avec hypercorticisme d'entrainement, a montré la valeur discriminative de cette méthode (MANCIET (10)).

b) Mesure du taux de sécrétion du cortisol :

Mesuré par des méthodes dérivées de celle de COPE et BLACK 1959 (3), le taux de secrétion du cortisol est nettement augmenté dans le syndrome de Cushing, même quand les taux des 17 OH-CS urinaires sont situés dans la zone, normale (R. SIMONIN et coll. (21)).

c) Dosage de l'A.C.T.H. :

Le taux d'A.C.T.H. plasmatique, mesuré par la méthode de SAYERS (19) ou par la méthode de LIPSCOMB et NELSON (9) ou récemment par la méthode radio-immunologique (25) donne des résultats variables :

- dans la maladie de Cushing par hyperplasie mais sans tumeur hypophysaire, les dosages donnent en général des chiffres normaux, parfois légèrement élevés (R. SIMONIN et coll. (21)).

- dans la maladie de Cushing avec tumeur hypophysaire, avant toute thérapeutique, le taux d'A.C.T.H. est dans la zone normale.

alors que dans les cas de tumeur hypophysaire survenant après surrénalectomie, il est considérablement augmenté (BRICAIRE et coll. (2)).

- par contre, dans les tumeurs corticosurénales avec syndrome deCushing, le taux d'A.C.T.H. plasmatique est à la limite inférieure de la normale ou non détectable (NELSON et coll. (14), WEISS et coll. (23), GIRARD et coll. (7).

III/ EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES

- Une exploration haute, à la recherche d'une tumeur hypophysaire sera faite par des radiographies de la selle turcique et un examen ophtalmologique (Fond d'oeil et champ visuel).

- Une étude radiologique des glandes surrénales sera effectuée par l'urographie intraveineuse, le rétropneumopéritoine, une artériographie et une phlébographie surrénaliennes.

Une nouvelle technique d'exploration commence à être de plus en plus pratiquée : le cathétérisme bilatéral des veines surrénales. Cet examen permet d'obtenir, d'une part une image du parenchyme glandulaire (phlébographie) et d'autre part des échantillons de sang veineux pour réaliser des dosages du cortisol plasmatique à la sortie de chaque glande (donc exploration fonctionnelle de chaque glande).

Des chiffres de cortisol plasmatique, prélevé à la sortie de chaque glande, ont toujours été au dessus de la normale dans une étude de sept cas de syndrome de Cushing (DURAND (15)).

IV/ POUR NOTRE PART ET A PROPOS DE NOS NEUF MALADES :

a) les 17 OH-CS urinaires ont été dosés par la technique de PORTER et SILBER (16) modifiée par SCHOLLER, BUSIGNY et JAYLE (20).

Les taux normaux sont :

- chez la femme : 2,9 mg à 6,1 mg/24 h.
- chez l'homme : 3 mg à 9 mg/24 h.

b) les 17 cétostéroïdes urinaires ont été dosés par la méthode de ZIMMERMANN.

Les taux normaux sont :

- chez la femme : 6 mg à 8 mg/24 h.
- chez l'homme : 12 mg à 18 mg/24 h.

c) Le cortisol plasmatique a été dosé par la méthode fluorométrique de DE MOOR (12).

Le taux normal est :

- 8 h. = 20 ug/ 100 ml.
- 16 h. = 10 ug/ 100 ml.

d) L'épreuve de freinage par la dexaméthazone ou décadron, a été appliquée selon les modalités établies par LIDDLE (8).

c) Les épreuves de stimulation par l'A.C.T.H., pratiquées ont été unit un test de THORN classique, soit une stimulation par le synacthène ordinaire ou retard.

f) La réserve hypophysaire en A.C.T.H. a été explorée par un test à la métopyrone.

g) Enfin toutes les glycémies ont été dosées par la méthode à la glucose oxydase.

(O) B S E R V A T I O N S

- OBSERVATION 1. -

Le jeune E... Ferhat, âgé de 18 ans, origaire d'Alger nous est adressé le 8 mars 1971 pour retard staturo pubertaire.

La maladie semble avoir débuté en 1967, à l'âge de 14 ans par un arrêt de la croissance en même temps que le faciès du malade changeait d'aspect pour devenir arrondi et erythosique. En plus d'une asthénie physique, il présentait des épistaxis répétés. Ces troubles l'amenèrent à être hospitalisé à l'hopital de Rouiba où une hypertension artérielle et une splénomégalie furent découvertes. Par la suite, il fut évacué dans un service d'hématologie (Pr. COLONNA) où l'étiologie de la splénomégalie n'avait pas pu être déterminée (splénomégalie dite algérienne du fait de l'existence d'une anémie hypochrome). De là, il nous est confié pour explorations de son retard staturo pubertaire.

On ne retrouve aucun antécédent personnel pathologique.

La mère, le frère et la soeur sont porteuses d'un goître.

A l'admission, le malade, en bon état général pèse 41 kg. pour une taille de 1,42 m (âge statural = 11 ans 1/2).

A l'examen, on note une répartition facio tronculaire de l'adiposité modérée avec un faciès arrondi et erythrosique, un panicule abdominal assez important et un "buffalo neck". Une amyotrophie des quatres membres contraste avec cette adiposité.

En plus des vergetures pourpres abdominales, il

présente un retard pubertaire net puisque la pilosité pubienne est absente, la pilosité axillaire peu fournie, la verge infantile et les testicules petits. En revanche, il existe une pilosité au niveau du dos. La tension artérielle, à son entrée est à 18/11.

L'examen systématique révèle un goitre diffus simple ainsi qu'une splénomégalie, débordant de trois travers de doigt le rebord costal.

Examens complémentaires :

a) aspécifiques :

- Urée sanguine = 0,45 g/l.
- Glycémie à jeûn = 1,06 g/L
- Taux de prothrombine = 100 %
- Cholestérol total = 2,58 g/l.
- Protides totaux = 80 g/ l.

b) Surrénalien :

- Dosage de base
  - 17 OH = 9, 1 mg/24 h.
  - 17 céto = 15,1 mg/24 h.
- Cortisol plasmatique
  - 8 h. = 20 ug / 100 ml.
  - 16 h. = 26,6 ug/ 100 ml.
- Freinage :
  - . freinage faible
    - 17 OH ⟶ 2,8 mg/24 h.
    - 17 céto ⟶ 6,1 mg/24 h.
  - . freinage fort
    - 17 OH ⟶ 1,3 mg/24 h.
    - 17 céto ⟶ 5,9 mg/24 h.

Par ailleurs :

- âge osseux = 12 ans
- la radiographie standard de la selle turcique est normale.
- L'examen ophtalmologique et l'ECG n'objectivent aucune anomalie.
- Les tomographies après rétropneumopéritoine visualisent deux grosses surrénales.
- La phlébographie surrénalienne montre une grosse surrénale gauche de vascularisation normale, la surrénale droite n'ayant pas pu être visualisée.

De plus :

- LH plasmatique = 4,2 mUI/ml (méthode de dosage
- FSH = 6 UI radio immunologique)

- sur le plan thyroïdien.
  - fixation d'I131 6è h. = 28 %
    24è h. = 29 %
  - A la scintigraphie, la glande thyroïde est modérément augmentée de volume.
  - Thyroxinémie = 8,8 ug.

- La biopsie testiculaire met en évidence un testicule d'aspect foetal.

Le malade sort le 27 septembre 1971 avec 2 comprimés de Décadron et un régime sans sel.

A la deuxième hospitalisation, survenue trois mois après, le malade pèse 43 kg. pour la même taille qu'au séjour précédent et la T.A. est à 19/11.
Un nouveau bilan montre :

- Dosages de base :

17 OH = 8,3 mg/24 h.

17 céto = 15,8 mg/24 h.

D.H.A. = 8,5 mg/24 h.

- Cortisol plasmatique :

8 h. = 34,8 ug/100ml.

- Freinage :

. freinage faible

17 OH → 2,24 mg/24 h.

17 céto → 8,12 mg/24 h.

. freinage fort

17 OH → 1,28 mg/24 h.

17 céto → 4,3 mg/24 h.

- Epreuves de stimulation :

. Après synacthène ordinaire, le cortisol plasmatique passe à 51, 4 ug/100 ml.

. Test à la métopyrone

17 OH → 55,8 mg/24 h.

17 céto → 27 mg/24 h.

Par ailleurs, la radiographie standard et les tomographies de la selle turcique sont normales.

A l'intervention, la surrénale gauche est volumineuse, quoique non tumorale à l'opposé de la surrénale droite qui est normale. On pratique donc une surrénalectomie gauche (Pr. ZIMERLI) le 29 mars 1972. L'examen anatomo pathologique de la pièce qui pesait 4,40 g révèle une hyperplasie nodulaire de la fasciculée et de la réticulée.

Sept mois après intervention, le malade est très amélioré puisqu'on note un amaigrissement (poids = 37 kg.),

une reprise de la croissance (taille = 1,45 m), une normalisation des chiffres de la tension artérielle (TA = 12,5/7) et du taux de 17 OH (2,5 mg/24 h.) Il convient de noter qu'il y a un statuquo anté sur le plan pubertaire.

- OBSERVATION 2. -

Mme A... Fatma, âgée de 40 ans, mère de huit enfants originaire de Constantine nous est évacuée le 29 avril 1971 pour syndrome de Cushing.

Un syndrone polyuro-polydpsique avec polyphagie et une prise de poids ont marqué le début de la maladie en décembre 1970, suivis peu de temps après, par une aménorrhée secondaire. Devant l'aggravation des symptomes, elle est hospitalisée au C.H.U. de Constantine en Mars 1971 où la découverte d'un diabète traité par l'insuline ordinaire, d'une hypertension artérielle et la présence de l'obésité particulière firent évoquer un syndrome de Cushing. Elle nous est confiée pour explorations.

Dans les antécédents parsonnels, on note un ictère lithiasique et une crise hémorroïdaire à l'âge de 30 ans. La malade a été toujours normalement réglée. Par contre, on ne retrouve aucun antécédent familial pathologique.

A l'entrée, la malade mesure 1,55 m et pèse 72,2 kg. Elle se plaint d'asthénie, de céphalées et de vertiges.

A l'examen, on remarque une adiposité facio tronculaire

avec un faciès bouffi et erythrosique, un panicule adipeux abdominal et un buffalo neck, d'autant plus qu'il existe une amyotrophie des membres inférieurs. Elle présente un hirsutisme (pilosité dorso lombaire, moustache, favoris). On note également des vergetures pourpres au niveau des deux fosses iliaques et de nombreuses ecchymoses à la face antérieure des jambes. La tension artérielle est à 21,5/11.

L'examen systématique ne révèle qu'un paquet hémorroïdaire saignant spontanément.

Examens complémentaires :

a) spécifiques

- Urée sanguine = 0,35 g/l. Cholestérol total = 1,52 g/l
- Protides totaux = 80,2 g/l. T.P. = 100%
- Glycémie à jeun = 2,20 g/l. (malade sous 50 U d'I. ordinaire)
- Glycosurie = 70 g/24 h., pas d'acétonurie
- Natrémie = 132 meq/l. Kaliémie = 5,46 meq/l.
- F.F.S. = sans particularité.

b) biologiques :

- Dosage de base
  - . 17 OH = 19,8 mg/24 h.
  - . 17 céto = 14 mg/24 h.
- Cortisol plasmatique
  - . 8 h. = 27,4 ug/100 ml
  - . 16 h. = 30,4 ug/100 ml
- Freinage :
  - . Freinage faible
    - 17 OH → ?
    - 17 céto → 9,46 mg/24 h.
  - . Freinage fort
    - 17 OH → 10,8 mg/24 h.
    - 17 céto → 6 mg/24 h.

Par ailleurs :

La radiographie standard de la selle turcique objective une selle de forme normale cependant qu'une verticalisation de la lame postérieure est signalée. Une cardiomégalie gauche est visible à la radiographie pulmonaire, l'électrocardiogramme montrant des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche. Au Fond d'oeil, on note des signes de rétinopathie hypertensive (artères flexionneuses, sclérosées, rétrécies avec signe du croisement). Le champ visuel est normal.

Après des séances de radiothérapie hypophysaire conventionnelle, pour une dose totale de 8000 rad , la malade sort avec 35 Unités d'I.P.Z. et 3 comprimés de Décadron.

A la 2ème hospitalisation survenue 3 mois après, la malade pèse 70,5 kg. et la T.A. à 19/12. Un nouveau bilan montre :

- Dosages de base
  - . 17 OH = 13,2 mg/24 h.
  - . 17 céto = 7,5 mg/24 h.
- Cortisol plasmatique = 26,8 ug/100 ml.
- freinage faible :
  - . 17 OH $\longrightarrow$ 9,5 mg/24 h.
  - . 17 céto $\longrightarrow$ 7,2 mg/24 h.
- Freinage fort :
  - . 17 OH $\longrightarrow$ 7,6 mg/ 24 h.
  - . 17 céto $\longrightarrow$ 7,2 mg/24 h.

Sortie avec 45 Unités d'I.P.Z. et 3 comprimés de décadron, la malade est rehospitalisée le 1 mars 1972 avec un état clinique stationnaire (poids = 74 kg., T.A. = 17/10).

Le rétropneumopéritoine, pratiqué, est ininterprétable.

La laparatomie médiane exploratrice ne donne aucun résultat.

Après décision de surrénalectomie bilatérale, seule une surrénalectomie droite est pratiquée le 17 mai 1972 (Pr. ZMIRLI) vu l'aspect macroscopique adénomateux de la surrénale droite.

L'histologie de la pièce qui pesait 10 g, révèle l'existence d'un adénome cortico surrénalien constitué de cellules de la fasciculée et de la réticulée.

3 mois après intervention, il existe une amélioration clinique et biologique certaine puisque le poids est passé à 69 kg, la T.A. à 12/7 et qu'il y avait reprise de la menstruation. Sur le plan biologique, une glycémie à jeun à 0,96 g/l et l'absence de sucre dans les urines nous obligent à arrêter l'insuline ; le taux de 17 OH-CS urinaires est à 4 mg/24 h.

Un contrôle systématique en mars 1973 confirme l'amélioration.

- OBSERVATION 3. -

Mlle B... F.Z., agée de 24 ans, originaire de Constantine, mariée, divorcée sans enfants, est admise dans notre service le 15 Décembre 1971 pour hypercorticisme.

La maladie semble avoir débuté en octobre 1971 par une prise de poids brutale (gain de six kilogrs en peu de temps) avec une augmentation du volume de son abdomen. Ceci motive la consultation chez plusieurs médecins qui lui prescrirent des diurétiques. Par la suite, la malade signalait l'apparition de

B... Fatma - Zohra (Observation 3)

douleurs lombaires, d'intensité modérée. Après un épisode de ménométrorragie de 2 mois, une aménorrhée secondaire s'installait en novembre 1971. Devant l'aggravation des symptomes, elle consulte un médecin qui nous l'adressa pour hypercorticisme.

On ne retrouve aucun antécédent personnel ou familial pathologique.

A l'admission, la malade mesure 1,58 m et pèse 62,3 kg. Sur le plan surrénalien, l'adiposité facio tronculaire est nette avec un faciès arrondi et érythrosique, un abdomen proéminent et un buffalo neck. Il existe une discrète amyotrophie des membres inférieurs. On note également un hirsutisme (golfes frontaux et rouflaquettes), une acné au niveau du visage et du corps ainsi que des vergetures pourpres au niveau des deux fosses iliaques, de la face interne des cuisses et de la racine des membres inférieurs. La T.A. est à 17,5/10. Elle présente, en outre, des troubles du caractère à type d'irritabilité.

L'examen systématique est négatif.

Examens complémentaires :

a) spécifiques :

- Urée sanguine = 0,40 g/l
- TP = 100 %
- Glycémie à jeun = 1 g/l
- Calcémie = 96 mg/l
- Phosphorémie = 35 mg/l
- Natrémie = 140 meq/l
- Cholestérol total = 2 g/l
- Protides totaux = 70 g/l
- Glycémie post prandial = 1,56g/l
- Calciurie = 169 mg/l
- Phosphaturie = 924 mg/l
- Kaliémie = 3,8 meq/l

b) surrénaliens :

- Dosages de base :

17 OH = 18 mg/24 h.

17 céto = 7,6 mg/24 h.

DHA = 4,4 mg/24 h.

- Cortisol plasmatique :

8 h. = 29,2 ug/100 ml

16 h. = 23 ug/100 ml

- Freinage :

. freinage faible

17 OH → 8,5 mg/24 h.

17 céto → 4,5 mg/24 h.

. freinage fort

17 OH → 5,7 mg/24 h.

17 céto → 4,2 mg/24 h.

- Epreuves de stimulation :

. Après synacthène, le cortisol passe à 40 ug/100ml

. Test à la métopyrone :

17 OH → 59 mg /24 h.

17 céto → 12,6 mg/24 h.

Par ailleurs :

- selle turcique = N
- télérthorax = N
- radiographie du rachis dorso lombaire = pas d'image d'ostéoporose.
- champ visuel = N
- fond d'oeil montre des signes de rétinopathie hypertensive (Artères grêles, croisement artério veineux, léger oedème de la papille).
- l'urographie intraveineuse visualise une ombre

17 OH = 18 mg/24 h.

17 céto = 7,6 mg/24 h.

DHA = 4,4 mg/24 h.

- Cortisol plasmatique :

8 h. = 29,2 ug/100 ml

16 h. = 23 ug/100 ml

- Freinage :

. freinage faible

17 OH —> 8.5 mg/24 h.

17 céto —> 4,5 mg/24 h.

. freinage fort

17 OH —> 5,7 mg/24 h.

17 céto —> 4,2 mg/24 h.

- Epreuves de stimulation :

. Après synacthène, le cortisol passe à 40 ug/100ml

. Test à la métopyrone :

17 OH —> 59 mg /24 h.

17 céto —> 12,6 mg/24 h.

Par ailleurs :

- selle turcique = N
- télétnorax = N
- radiographie du rachis dorso lombaire = pas d'image d'ostéoporose.
- champ visuel = N
- fond d'oeil montre des signes de rétinopathie hypertensive (Artères grêles, croisement artério veineux, léger oedème de la papille).
- l'urographie intraveineuse visualise une ombre

suspecte au niveau du pôle supérieur du rein gauche.

- sur les clichés du rétropneumopéritoine, la surrénale gauche semble plus volumineuse que la droite.

Une surrénalectomie gauche (Pr. EL OKBY) est pratiquée le 8 septembre 1972. L'examen anatomo pathologique de la pièce opératoire révèle une hyperplasie des cellules de la fasciculée avec remaniements micro adénomateux.

Après une amélioration clinique et biologique transitoire (poids = 67 kg., T.A. = 13/7 reprise de la menstruation, 17 OH = 14,5 mg/24 h.), un nouveau bilan en décembre 1972 confirme la reprise du processus (17 OH = 27 mg/24 h.). La malade refuse la totalisation de la surrénalectomie.

- OBSERVATION 4. -

Mme H... z., agée de 32 ans, mère de quatre enfants, originaire de grande Kabylie, est admise le 20 février 1970 pour suspicion de syndrome de Cushing.

Une aménorrhée secondaire, à la suite d'un accouchement d'un enfant mort né en janvier 1969, a marqué le début de la maladie. En octobre 1969, elle a présenté des manifestations fonctionnelles à type de céphalées intenses, vertiges, bourdonnements d'oreilles. Ces troubles motivèrent son hospitalisation à Tizi-ouzou d'où elle nous est adressée.

On ne retrouve aucun antécédent médico chirurgical pathologique. Sur le plan obstétrical, la menstruation était normale.

A son entrée, la malade pèse 58,8 kg. pour une taille de 1,51 m.

Sur le plan surrénalien, on note un excès pondéral avec une répartition androgynoïde des graisses. Le faciès est arrondi et érythrosique. Elle présente également des vergetures pourpres au niveau des deux flancs ainsi qu'un hirsutisme. La T.A. est à 14,5/8.

L'examen systématique révèle la présence d'un goitre diffus simple évoluant depuis une dizaine d'années.

Examens complémentaires.

a) spécifiques :

- Urée sanguine = 0,29 g/l
- Cholestérol total = 2,35g/l
- Glycémie à jeun = 1,34 g/l
- TP = 100%
- GR = 4.600.000
- GB = 11.300
- PN = 83 % - PE = 2%
- PB = 0
- L = 12%
- M = 3

b) surrénaliens :

- Dosages de base

17 OH = 19 mg/24 h.
17 céto = 15,5 mg/24 h.
DHA = 2,2 mg/24 h.

- Cortisol plasmatique

8 h. = 24,2 ug/100 ml
16 h. = 19,4 ug/100 ml

- Freinage
  - . freinage faible

17 OH → 16,3 mg/24 h.
17 céto → 12,2 mg/24 h.

. freinage fort

17 OH ⟶ 7,4 mg/24 h.

17 céto ⟶ 9,3 mg/24 h.

Par ailleurs :

A la radiographie standard de la selle turcique, on note un élargissement de la selle avec lame quadrilatère redressée. Les tomographies de la selle turcique confirment l'augmentation de volume de la selle, à contours amincis, avec destruction des apophyses clinoïdes postérieures et lyse partielle de la lame quadrilatère. Le Fond d'oeil montre une stase papillaire avec hémorragie au niveau de l'oeil gauche (OD. = normal) ; le champ visuel est normal. L'urographie intraveineuse n'objective aucune anomalie.

Sur le plan thyroïdien :

. fixation d'I131 6è h. = 10 %

24è h. = 17 %

. la scintigraphie révèle une glande thyroïde augmentée de volume et d'imprégnation hétérogène.

La possibilité d'un adénome hypophysaire est soulevé ; le malade est alors adressée au Dr. GUIOT (France) pour hypophysectomie chirurgicale (voie transnasale) ou physique.

Depuis, elle est perdue de vue.

- OBSERVATION 5. -

Mr S... Ao., âgé de 29 ans, originaire d'Alger, marié et père d'un enfant, nous est adressé le 31 octobre 1967 par

l'hopital de Béni Messous pour une symptomatologie évoquant un syndrome de Cushing.

La maladie semble avoir débuté en 1965 par une asthénie organique, une fonte musculaire marquée aux membres inférieurs et des douleurs lombaire.

Parallèlement, le malade a remarqué que son abdomen devenait globuleux et que son faciès s'arrondissait. Ces troubles nécessitèrent son hospitalisation à ROUIBA puis à l'hopital de Béni Messous d'où il nous est évacué.

On ne retrouve aucun antécédent pathologique personnel et familial.

A l'entrée, le poids du malade est à 41 kg., la taille à 1,46 m.

A l'examen, on note une répartition facio tronculaire des graisses avec un faciès arrondi, erythrosique et un important peniculo adipeux abdominal. Par contre, il existe une amyotrophie prédominant aux membres inférieurs. Il présente également des vergetures pourpres au niveau des flancs et de la racine des membres inférieurs et supérieurs ainsi que de larges ecchymoses aux points d'injection. En outre, le malade se plaint de lombalgies et l'examen retrouve une cypho scoliose. On remarque une pigmentation brune au niveau de la face antérieure des 2 jambes et de la région lombaire. La T.A. est à 17/11.

L'examen systématique révèle une lenteur à la décontraction musculaire au réflexe achilléen, une peau sèche, une chute de cheveux et un psychisme un peu ralenti.

Examens complémentaires.

a) aspécifiques :

- Urée sanguine = 0,26 g/l
- Cholestérol total = 2,10 g/l
- Glycémie à jeun = 0,99 g/l
- TP = 100%

- Calcémie = 100mg/l Phosphorémie = 23 mg/l

b) Surrénaliens :

- Dosages de Base
  - 17 OH = 28 mg/24 h.
  - 17 céto = 19,2 mg/24 h.
- Freinage
  - freinage faible
    17 OH ⟶ 13 mg/24 h.
    17 céto ⟶ 9 mg/24 h.
  - freinage fort
    17 OH ⟶ 7,2 mg/24 h.
    17 céto ⟶ 2,7 mg/24 h.
- Stimulation à l'A.C.T.H. :

17 OH :	19,8 mg/24 h.	25,2 mg/24 h.
17 céto :	8,8 mg/24 h.	11,2 mg/24 h.

Par ailleurs, la radiographie standard de la selle turcique est normale. On note, sur les radiographies du rachis dorso lombaire, une déminéralisation diffuse et un tassement de $D_{12} - L_1$. La phlébographie surrénalienne est un échec. Aucun signe angiographique de tumeur n'est visible à l'artériographie surrénalienne. De plus, le bilan thyroïdien montre :

- une fixation d'I131 : 6è h. = 4 %
  24è h. = 8 %
- la scintigraphie révèle une glande thyroïde de taille normale.

Après stimulation à la TSH (pendant 3 jours), la fixation d'I131 remonte : 6è h. = 16 %
24è h. = 30 %

Une laparotomie médiane sus ombilicale, faite le 27 mars 1968 (Pr. ZMERLI) ne montre rien et le malade est décédé le 5 avril 1968 d'un collapsus cardio vasculaire. L'examen anatomo pathologique des surrénales, après autopsie, révèle l'existence d'une hyperplasie nodulaire des deux surrénales.

- OBSERVATION 6. -

Le jeune B... M. âgé de 12 ans, originaire de SETIF, est évacué par l'hopital de Setif le 1er décembre 1971 pour syndrome de Cushing.

La maladie a débuté en octobre 1971 par une prise de poids accompagnée de céphalées, de vertiges et de vomissements ainsi que d'une asthénie. Ces troubles motivèrent son hospitalisation à Setif en Novembre 1971 d'où il nous est adressé.

Aucun antécédent pathologique, personnel et familial n'est retrouvé.

A son admission, le malade pèse 32 kg. pour une taille de 1,23 m (age statural =7 ans1/2).

L'examen retrouve une adiposité facio tronculaire avec un abdomen globuleux, un facies arrondi et érythrosique et un buffalo neck. On note une pilosité pubo-axillaire débutante avec au niveau du visage une hyperpilosité (favoris, moustache) et de l'acné. Les testicules sont infantiles et la verge noyée dans l'adiposité. Des vergetures pourpres sont visibles au niveau des deux fosses iliaques et des flancs ainsi qu'à la face interne et postérieure des cuisses. La T.A. est à 14/9.

L'examen systématique est négatif.

Examens complémentaires.

a) aspécifiques :

- Urée sanguine = 0,35 g/l
- Glycémie à jeun = 0,92 g/l
- Cholestérol total = 1,60g/l
- TP = 95 %

b) surrénaliens :

- Dosages de base
  - . 17 OH = 13,5 mg/24 h.
  - . 17 céto = 8,5 mg/24 h.
- Cortisol plasmatique
  - 8 h. = 30,4 ug/100 ml
- freinage
  - . freinage faible
    - 17 OH → 6,4 mg/24 h.
    - 17 céto → 7,4 mg/24 h.
  - . freinage fort
    - 17 OH → traces indosables
    - 17 céto → 4,9 mg/24 h.

Par ailleurs :

- âge osseux = 8 ans
- selle turcique = N
- Urographie intraveineuse = N
- Après l'artériographie surrénalienne qui fut d'ailleurs un échec, le malade présente un état de mal épileptique traité par une perfusion de sérum glucosé et du valium en I.V.

Il sort le 10 février 1972.

A la 2ème hospitalisation, survenue dix mois après, il pèse 45 kg. pour la même taille qu'au séjour précédent et la T.A. est à 13,5/8. Cliniquement, on note une majoration de toute

la symptomatologie antérieure. Il faut signaler l'augmentation du volume de la selle turcique sur la radiographie standard et un tracé lent marqué par une dysrythmie à prédominance postérieure droite à l'électroencéphalogramme. Le Fond d'oeil et le champ visuel sont normaux.

Une surrénalectomie gauche est pratiquée le 8 février 1973 (Pr. EL OKBY). L'histologie de la pièce opératoire révèle l'existence d'une hyperplasie surrénalienne interessant la fasciculée et la réticulée.

Deux mois après l'intervention, le poids passe à 39 kg. la taille à 1,24 m, la T.A. à 12/7 ; le cortisol plasmatique de controle à 10 ug/100 ml.

- OBSERVATION 7. -

Le jeune K... A., âgé de 13 ans, originaire d'Alger est admis le 14 Avril 1972 dans notre service pour syndrome de Cushing. Un arrêt de la croissance et une prise de poids ont marqué le début de la maladie en 1970 (l'enfant a été tout le temps obèse). En mars 1972, des douleurs dorso lombaires intenses avec impotence fonctionnelle et des oedèmes des membres inférieurs l'amenèrent à consulter à l'hopital d'El harrach d'où il nous est confié.

On ne retrouve aucun antécédent personnel pathologique.

On ne note pas d'obésité ni d'endocrinopathie dans la famille.

Le poids, à l'entrée, est de 47,5 kg pour une taille de 1,28 m. Sur le plan surrénalien, on remarque une répartition

K... Abderrahmane (Observation 7)

facio tronculaire des graisses avec un visage arrondi et érythrosique, un abdomen proéminent avec des bourrelets et un buffalo neck. Le malade présente des vergetures pourpres à la partie inférieure de l'abdomen, à la racine des membres supérieurs ainsi qu'au niveau des creux axillaires. La pilosité est marquée pour l'âge (dos, favoris); on note un début de pilosité pubienne, une verge noyée dans l'adiposité et des testicules infantiles. Du fait des lombalgies intenses, le malade est toujours assis, les mains appliquées derrière le dos. La T.A. est à 16/10.

L'examen systématique révèle la présence d'oedèmes des membres inférieurs, blancs, mous, indolores et gardant le godet et une tachycardie à 100/mn. Le foie n'est pas palpable.

De plus, le malade est irritable et pleure sans cesse.

Examens complémentaires.

a) aspécifiques :

- Urée sanguine = 0,30 g/l
- Urée urinaire = 13,5 g/l
- Cholestérol total = 1,55 g/l
- TP = 100%
- Protides totaux = 69 g/l
- H.G.P. par voie orale :

0' = 0,73 g/l	120' = 1,56 g/l
30' = 1,14 g/l	180' = 1,10 g/l

- Calcémie = 92 mg/l
- Calciurie = 45 mg/l
- Phosphorémie = 42 mg/l
- Phosphaturie = 600 mg/l
- Natrémie = 137 meq/l
- Kaliémie = 5,5 meq/l
- Réserve alcaline = 50,4 vol/100 ml

b) surrénaliens :

- Dosages de base

17 OH = 20 mg/24 h.

17 céto = 7,8 mg/24 h.

- Freinage

. faible

résultat équivoque

. fort

17 OH ⟶ 20 mg/24 h.

- Epreuves de stimulation

. Après synacthène retard

les 17 OH passent de 12,8 mg/24 h à 20 mg/24 h.

les 17 céto passent de 3,6 mg/24 h. à 7,4 mg/24 h.

. Test à la métopyrone

les 17 OH passent de 8,6 mg/24 h. à 11,7 mg/24 h.

Par ailleurs :

- le taux de FSH urinaire est inférieur à 5 U.R.
- la radiographie standard de la selle turcique est normale.
- Une déminéralisation nette avec aplatissement de plusieurs vertèbres est notée à la radiographie du rachis dorso lombaire.
- Age osseus = 11 ans 1/2
- Le téléthorax montre une cardiomégalie tandis qu'à

l'ECG, on note une hypertrophie ventriculaire gauche minime pour l'âge ainsi que des troubles de la repolarisation sur toutes les dérivations.

- l'urographie intraveineuse et la scintigraphie n'objectivent aucune anomalie.

- Une image hypervasculairisée au niveau du rein gauche, prise pour la tuberosité de l'estomac par le radiologue, est signalée à l'artériographie surrénalienne.

Le malade refuse l'intervention chirurgicale (surrénalectomie gauche préconisée) et sort le 3 juillet 1972 avec un traitement (glifanan et valium).

A la 2ème hospitalisation survenue 7 mois plus tard, on note une aggravation de la symptomatologie antérieure puisqu'on note une prise de poids de 12,5 kg, un raccourcissement de la taille qui passe à 1,25 m, une T.A. à 16/10 et que persistent les douleurs lombaires.

Un nouveau bilan effectué, montre :

- Dosages de base
  17 OH = 8,5 mg/24 h.
- Freinage
  . freinage faible
  17 OH → 8,5 mg/24 h.
  . freinage fort
  17 OH → 9,2 mg/24 h.
- Après stimulation au synacthène
  17 OH → 10,6 mg/24 h.

Par ailleurs :

- une H.G.P. par voie orale :

0'	= 58 g/l	120'	= 1,76 g/l
30'	= 1,23 g/l	180 '	= 1,28 g/l

- Natrémie = 152 meq/l
- Kaliémie = 2,5 meq/l
- Réserve alcaline = 24 meq/l

Une surrénalectomie gauche est pratiquée le 2 mars 1972 (Pr. EL OKBY). L'examen anatomo pathologique de la pièce opératoire montre qu'il s'agit d'un adénome cortico surrénalien de la taille d'une prune, interessant la fasciculée essentiellement.

20 jours après l'intervention, le malade, sous 15 mg d'hydrocortisone, présente un tableau constitué de vomissements importants, de diarrhée et d'anorexie, une T.A. à 10/6. Ceci nous oblige à augmenter les doses d'hydrocortisone à 30 mg/j. et à faire une injection de syncoryl (10 mg) par semaine.

Après une amélioration clinique et après deux injections de synacthène retard pour relancer la surrénale restante, le malade sort le 17 février 1973 après un comprimé à 10 mg d'hydrocortisone. Il est revu à notre consultation 10 jours après sa sortie, le poids est passé à 54 kgs, la T.A. est à 11/8, le malade est alors maintenu à 1 comprimé d'hydrocortisone (10 mg).

Le malade est décédé chez lui. (nous ignorons la cause de son décès.)

- OBSERVATION 8. -

Monsieur H... Ali, âgé de 34 ans, originaire de Constantine père de trois enfants est adressé par le C.H.U. de cette ville pour syndrome de Cushing.

En 1966, il a présenté une furonculose. A partir de cette date, il signalait des douleurs thoraciques ainsi qu'une diminution de la libido.

En 1969, on notait une augmentation de volume de son abdomen, une bouffisure du visage. A ces modifications vinrent s'ajouter en 1971 un syndrome polyuro-polydypsique, une dyspnée d'effort, une toux sèche avec crachats hémoptoïques et des céphalées occipitales avec vertige, bourdonnement d'oreilles et voile oculaire. Ces troubles l'amenèrent à être hospitalisé en mars 1971 à Guelma où une HTA fut découverte (chiffre non précisé), puis à l'hopital d'oued Zenati à deux reprises (juin 1971 et février 1972).

Au début du mois de février 1973, il fut hospitalisé à l'hopital d'Annaba (T.A. : max = 21). Delà il fut évacué au C.H.U. de Constantine où le diagnostic de syndrome de Cushing avait été posé.

On ne retrouve aucun antécédent pathologique personnel ou familial.

A son admission, le poids est de 82,4 kg pour une taille de 1,74 m. Avec le repos, le malade présente un bon état général, les manifestations subjectives mises à part.

Sur le plan surrénalien, on note une adiposité facio tronculaire avec un abdomen proéminant et un faciès arrondi et très érythrosique. Des vergetures violacées, larges d'un cm., sillonnent la partie inférieure de l'abdomen. La T.A. est à 17/13.

H... Ali (observation 8)

L'examen cardiovasculaire montre un rythme cardiaque régulier à 84/mn, sans souffle. La respiration pulmonaire est "rude".

Le reste de l'examen est négatif.

Examens complémentaires.

a) aspécifiques :

- Urée sanguine = 0,45 g/l
- Cholestérol total = 1,85 g/l
- Glycémie = 1,37 g/l
- TP = 100%
- Glycosurie = 6 g/l
- Natrémie = 146 meq/l
- Kaliémie = 3,5 meq/l
- Réserve alcaline = 26 meq/l

b) surrénaliens :

- Dosages de base
  - 17 OH = 22 mg/24 h.
  - 17 céto = 26,2 mg/24 h.
- Freinage
  - . freinage faible
    - 17 OH =
  - . freinage fort
    - 17 OH → 8,4 mg/24 h.
- Test à la métopyrone
  - les 17 OH urinaires passent de 22 mg/24 h. à 34,5 mg/24 h.

Par ailleurs :

- la radiographie standard de la selle turcique montre une lame quadrilatère partiellement érodée ; des tomographies de la selle confirment la destruction de la lame quadrilatère.

- L'examen du Fond d'oeil objective des signes de rétinopathie hypertensive (Artères grêles entourées, par endroit, d'un liseré de périartérite).

-Champ visuel = N

- Au téléthorax, on note une cardiomégalie gauche tandis qu'une hypertrophie ventriculaire gauche et des signes d'ischémie lésion antéro latérale sont retrouvés à l'E.C.G.

Des séances de cobaltothérapie à visée hypophysaire sont entreprises chez notre patient. Après plusieurs séances pour une dose totale de 7500 rads, on note une discrète amélioration clinique et biologique (poids = 76 kg, T.A. = 16/10, 17 OH = 20 mg/24 h., 17 céto = 18 mg/24 h).

Le malade est sorti le 2 juin 1973. Il doit revenir pour un bilan de contrôle.

- OBSERVATION 9. -

Mlle M... Nadia, âgée de 21 ans, originaire de Constantine nous est évacuée le 15 juin 1970 par le C.H.U. de cette ville pour syndrome de Cushing.

La maladie semble avoir débuté en 1968 par uneprise de poids, un syndrome polyuro-polydypsique et des céphalées qui motivèrent la consultation chez un médecin de ville qui découvrit une H.T.A.

En janvier 1970, la malade est hospitalisée à constantine pour panaris. Un mois après, elle est rehospitalisée

pour coma diabétique à la suite duquel elle présenta une aménorrhée secondaire. L'association de l'adiposité facio-tronculaire, du diabète et de l'H.T.A. (Max = 23) firent évoquer un syndrome de Cushing. Elle nous fut confiée pour explorations du syndrome.

Dans les antécédents chirurgicaux, on retrouve l'incision du panaris en Janvier 1970. Sur le plan familial, on note une soeur obèse et une mère asthmatique.

A l'entrée, la malade, en bon état général, pèse 65,7 kg pour une taille de 1,48 m. Son diabète nécessite en plus du régime diabétique standard, 45 U. d'insuline ordinaire.

A l'examen, la répartition facio tronculaire des graisses est nette avec un visage lunaire et érythrosique, un abdomen globuleux et un buffalo neck. Une amyotrophie des quatre membres contraste avec cette adiposité facio tronculaire. Des vergetures pourpres sont visibles au niveau des flancs et à la face interne des cuisses. La peau est fine, parsemée de taches ecchymotiques. La T.A. est à 17/11. En plus des céphalées et de l'aménorrhée secondaire, on retrouve des myalgies, une asthénie, une polydypsie (jusqu'à 6 l/jour) et une insomnie tenace.

L'examen systématique est négatif.

Examens complémentaires.

a) aspécifiques :

- Urée sanguine = 0,35 g/l
- Glycémie à jeûn = 1,92 g/l
- Glycosurie = 45 g/l , pas d'acétonurie
- TP = 100%
- Cholestérol total = 2,47 g/l (malade sous insuline)

- Natrémie = 145 meq/l - Kaliémie = 3,6 meq/l

b) surrénaliens :

- Dosages de base

17 OH = 13,6 mg/24 h.

17 céto = 15 mg/24 h.

- Cortisol plasmatique

8 h. = 28 ug/100 ml

- Freinage

. freinage faible

17 OH → 8,4 mg/24 h.

17 céto → 15 mg/24 h.

. freinage fort

17 OH → 0,5 mg/24 h.

17 céto → 5 mg/ 24 h.

Par ailleurs :

La radiographie standard de la selle turcique et l'examen ophtalmologique (Fond d'oeil et champs visuel) sont normaux. On note un calcul opaque, au niveau de l'aire de projection vésiculaire à la radiographie de l'abdomen sans préparation.

L'artériographie surrénalienne ne montre pas de vascularisation anormale.

Une grosse surrénale gauche est visible à la phlébographie surrénalienne, on ne peut se prononcer sur la surrénale droite.

La malade sort le 2 Aout 1970 avec 4 comprimés de Décadron par jour, un régime diabétique standard et 35 unités I.P.Z.

A la 2ème hospitalisation, survenue 8 mois plus tard, après qu'un bilan clinique et biologique (cortisol plasmatique = 38 ug/100 ml) objective une aggravation, une surrénalectomie gauche est effectuée le 14 juin 1971 (Pr. EL OKBI).
L'examen anatomo pathologique de la pièce opératoire montre des images de fibrose et des signes en faveur d'une hémorragie antérieure.

Après une amélioration clinico-biologique temporaire, (reprise de la menstruation) contrôlée par des hospitalisations itératives, un nouveau bilan décidé le 22 mars 1973 montre :

- Sur le plan clinique :
  Poids = 63 kg.
  T.A. = 22/13
  le diabète nécessite 30 unités I.P.Z.
- Sur le plan biologique :
  . Dosages de base
  17 OH = 8,6 mg/24 h.
  . Cortisol plasmatique
  8 h. = 21,3 ug/100 ml
  16 h. = 30,2 ug/100 ml
  . Freinage
  - frainage faible
  17 OH → 3,4 mg/24 h.
  - freinage fort
  17 OH → traces indosables

- Par ailleurs, l'exploration haute (selle turcique, fond d'oeil et champ visuel) est normale.

La surrénale droite restante est enlevée le 30 mars 1973 (Pr. EL OKBY). L'histologie de la pièce opératoire met en évidence une hyperplasie nodulaire de la fasciculée.

A la suite de cette surrénalectomie, on observe :

- un épanchement pleural droit qui s'est résorbé spontanément alors que la malade est sous 3 comprimés par jour d'hydrocortisone (10 mg).
- arrêt de l'insuline le 10 Avril 1973 (glycémie à 1,10 g/l, malade aglycosurique).
- une pneumopathie gauche à staphylocoque pathogène (hémoculture +) qui l'a décompensée sur le plan surrénalien (vomissements, diarrhée, T.A. : max =7). Une réanimation médicale par voie parentérale et un traitement antibiotique adapté amène l'amélioration. Il est à noter un état confuso onirique et une thymie dépressive au réveil du coma qui nécessitent un traitement à base de dogmatil et de valium.

La malade est décédée le 10 Mai 1973 à la suite d'un coma métabolique avec hyperglycémie, glycosurie sans acétonurie, acidose et anurie terminale.

o 0 o

C O M M E N T A I R E

I/ DONNEES ETIOLOGIQUES

1°) Sexe :

Nous avons quatre malades de sexe féminin pour cinq malades de sexe masculin.

Il est à noter une prédominance, sans pour autant tirer de conclusion bien précise d'hommes que de femmes.

2°) Age :

- trois sujets, tous de sexe masculin, ont moins de 18 ans.
- trois sujets ont entre 18 et 30 ans dont deux de sexe féminin et un sujet de sexe masculin.
- trois sujets ont entre 30 et 40 ans dont deux de sexe féminin et un sujet de sexe masculin.

3°) Origine géographique :

- quatre sujets sont originaires de Constantine
- trois sujets sont originaires d'Alger
- un sujet est originaire de Grande Kabylie
- un sujet est originaire de Sétif.

II/ DONNEES CLINIQUES (Tableau III)

a) La prise de poids.

Elle est retrouvée chez huit malades ; majeure chez quatre d'entre eux ; de moyenne importance chez trois malades.

b) L'adiposité faciotronculaire.

Existe chez tous les malades sauf une (obs. 4)

c) Le faciès lunaire.

Est un bon signe, retrouvé chez tous nos sujets.

d) L'erythrose faciale.

Est notée dans nos neuf cas.

e) L'hypertension artérielle.

Est retrouvée chez sept malades. Cinq d'entre eux ont une minima supérieure à 10.

f) L'hirsutisme.

Sur les quatre sujets de sexe féminin, l'hirsutisme est présent chez trois d'entre eux.

Pour les trois sujets de moins de 18 ans, on note une hyperpilosité.

g) Les vergetures pourpres.

Sont nettes chez tous nos malades.

h) L'amyotrophie.

Est présente chez sept de nos sujets. Elle est majorée dans l'observation 9, de moyenne importance dans les observations 1, 2, et 8.

i) Des troubles du cycle menstruel.

Des troubles du cycle menstruel, à type d'aménorrhée secondaire, sont retrouvés chez les quatre malades de sexe féminin.

Il est à noter l'absence de puberté chez nos trois sujets de moins de 18 ans.

j) Les troubles psychiques.

Des troubles de l'humeur et du caractère essentiellement sont retrouvés chez trois de nos malades. Chez l'un de ces malades, les troubles psychiques se sont révélés au décours du deuxième temps de la surrénalectomie bilatérale (obs. 9).

k) Lombalgies.

Trois sujets présentent des lombalgies. Elles sont majorées et d'expression radiologique dans les observation 5 et 7.

Malades	Prise de poids	Répartition facio-tronculaire de la graisse	faciès lunaire	Erythrose faciale	T.A.	Hirsutisme	vergetures pourpres	Amyotrophie	Aménorrhée II aire	troubles psychiques	Lombalgies	pigmentation
1°) EL.. F. 18 ans sexe : M.	+	+	++	++	18/11	+	+	++	/	-	-	-
2°) A... F. 40 ans sexe : F.	+++	++	++	++	21,5/11	+	+	++	+	-	-	-
3°) B... F.Z. 24 ans sexe : F.	++	+	++	++	17,5/10	++	++	+	+	+	+	-
4°) M... F. 32 ans sexe : F.	++	-	+	+	14,5/8	+	+	-	+	-	-	
5°) S... A. 29 ans sexe : M.	-	+	+	+	17/11	-	+	+	/	-	++	+
6°) B... M. 12 ans sexe : M.	+++	++	++	++	14/9	++	++	+	/	-	-	-
7°) K... A. 13 ans sexe : M.	+++	+	+++	++	16/10	+	++	-	/	+	+++	-
8°) H... A. 34 ans sexe : M.	++	+	++	+++	17/13	-	++	++	/	-	-	-
9°) M... N. 21 ans sexe : F.	+++	+	++	++	17/11	-	+	+++	+	+	-	-
Fréquence des signes	8/9	8/9	9/9	9/9	7/9	6/9	9/9	7/9	4/4	3/9	3/9	

Tableau III

III/ DONNEES BIOLOGIQUES (Tableau IV)

1) Troubles de la glycorégulation.

- Deux sujets sont sous insuline (observ. 2. et 9).
- Un malade présente une hyperglycémie et une glycosurie (obs. 6).
- Une glycémie post prandiale (obs. 3) et une hyperglycémie provoquée (obs. 7) sont de type paradiabétique.
- Un sujet présente une hyperglycémie sans glycosurie (obs. 4)

Au total, nous retrouvons dans six cas des troubles du métabolisme hydrocarboné.

2) Dosages hormonaux statiques.

a) Les 17 OH-CS urinaires sont augmentés chez tous nos malades.

b) Les 17 céto urinaires sont augmentés chez deux des quatres sujets féminins.

Le chiffre de 17 céto urinaires est élevé et même supérieur au chiffre de 17 OH-CS. chez l'un de nos malades (obs. 8).

c) Le cortisol plasmatique, pratiqué chez six de nos malades, a toujours montré des chiffres élevés.

		tique (mg/100ml)	circadien	(mg/24h)	(mg/24h)	(mg/24)	faible (17 OH)	fort (17 OH)	thène	ne	mie de base (g/l)	mie post prandiale (g/l)	H.G.P
1°) EL..E 18 ans sexe : M.	1er séj.	20	perturbé	9,1	15,1		2,8	1,3			1,06		
	2ème séj.	34		8,3	15,8	8,5	2,24	1,28	cortisol 51,4	55,8			
2°) A.. F. 40 ans sexe : F.	1er séj.	17,4	perturbé	19,8	14		-	10,8			2,20 (sous/ins.)		
	2ème séj.	26,8		13,2	7,5		9,5	7,6					
3°) B... F.Z. 24 ans sexe : F.		29,2	conservé (à 2 reprises)	18	7,6	4,4	8,5	5,7	cortisol 40	17 OH 59 mg	1	1,56	
4°) M... F. 32 ans sexe : F.		24,2	conservé	19	15,5	2,2	16,3	7,4			1,34		
5°) S... A. 29 ans sexe : M.				28	13,2		13	7,2	17 OH 19,8→25,2		0,99		
6°) B... M. 12 ans sexe : M.		30,4		13,5	8,5		6,4	Traces indosables			0,92		
7°) K... A. 13 ans sexe : M.				20	7,8		?	20	17 OH 12,8→20	17 OH 8,6→11,7	0,73		pathologique
8°) H... A. 34 ans sexe : M.				22	26,1		26	8,4		17 OH 34,5	1,37	1,76	
9°) M... N. 21 ans sexe : F.		28	perturbé	13,6	15		8,4	0,5			1,92 (sous/ins.)		

Tableau IV

Le rythme circadien du cortisol, fait chez cinq de nos malades, est perturbé dans trois cas. Par contre, il est conservé chez les deux autres.

3) Epreuves dynamiques.

a) freinage fort.

- Il est positif chez huit de nos malades, l'examen anatomo pathologique a montré chez ceux-ci :

. une hyperplasie simple
. quatre hyperplasies nodulaires
. un adénome corticosurrénalien (obs. 2).

Il reste deux observations : Adénome hypophysaire probable avec hyperplasie bilatérale des surrénales, vu l'aspect de la selle turcique.

- il est négatif dans un cas, l'histologie montre un adénome corticosurrrénalien (obs. 7).

b) Stimulation à l'A.C.T.H. (SYNACTHENE)

- un test au synacthène ordinaire, portant sur le cortisol plasmatique, est pratiqué chez deux de nos malades (obs. 1 et 3). Dans les deux cas, la réponse est positive. Les suites ont montré qu'il s'agit de deux hyperplasies nodulaires.

- une stimulation à l'A.C.T.H., portant sur les 17 OH-CS urinaires, effectuée chez deux malades montre une réponse faiblement positive dans un cas (obs. 5). Dans ce cas l'histologie a révélé l'existence d'une hyperplasie nodulaire des deux surrénales.

Chez le deuxième sujet (obs. 7), la réponse est positive et l'examen anatomo pathologique montre la présence d'un adénome corticosurrénalien.

c) Test à la METOPYRONE.

Ce test a été pratiqué chez quatre de nos sujets.

La réponse est fortement positive chez deux malades (obs. 1 et 3), il s'agit dans les deux cas d'une hyperplasie nodulaire. La réponse est également positive chez un malade (obs. 8).

Le test à la Métopyrone est négatif dans un cas (obs. 7), les suites ont montré qu'il s'agit d'un adénome corticosurrénalien.

IV/ AUTRES INDICATIONS (Tableau V)

a) Anomalies du fond d'oeil.

Sont retrouvés chez quatre de nos sujets dont trois présentent des signes de rétinopathie hypertensive, le malade restant présente une stase papillaire.

b) La selle turcique.

Est pathologique chez quatre de nos malades. Parmi les quatre, deux selles turciques évoqueraient une forte présomption d'adénome hypophysaire (obs. 4 et 8).

c) Une ostéoporose.

Nette avec aplatissement des vertébres est notée chez deux de nos sujets.

d) Un retard de maturation osseuse.

Est présent chez les trois malades de moins de 18 ans, cependant moins marqué pour l'un d'entre eux.

e) Une cardiomégalie.

Intéressant les cavités gauches est retrouvée chez trois de nos malades.

Malades	Selle	F.O.	C.V.	EEG	+ Radio du squelette	U. I.V.	R.P.P.	Artério-graphie surrénalienne	phlébographie	B.T.	- téléthorax - E.C.G.	F.S.H. L.H.
1) EL T.. F. sexe : M. 18 ans	N	N	N	N	age osseux = 12 ans		2 grosses surrénales		- à droite : échec - à gauche : grosse surrénale	N	N	FSH = 6 UI LH = 4,2mUI/ml
2) AB... F. sexe : F. 40 ans	- Dimension N - Verticalisation de la lame quadrilatérale	Rétinopathie Hypertensive	N				Ininterprétable				- cardiomégalie - E.C.G. = H.V.G.	
3) B... F.Z. sexe : F. 24 ans	N	Rétinopathie Hypertensive	N		N	ombre suspecte au niveau du pôle sup. du rein gauche	2 grosses surrénales (surtout à gauche)				N	
4) M... F. sexe F. 32 ans	ST. et TOMO : augmentée de volume	OD = N OG = Stase papillaire	N			N				6 è h. 10 % 24è h. 17 % Thyroïde = augementéde volume		
5) S... A. sexe M. 29 ans	N				- ostéoporose - tassement de D_{12} - L_1			N	Echec	Hypothyroïdie II aire ?		
6) B... M. sexe : M. 12 ans	augmentée de volume	N	N	- Dysrythmie à prédominance post. droite	age osseux : 8 ans	N		Echec		N	N	
7) K... A. sexe :M. 13 ans	N				Age os. : 11 ans - ostéoporose - aplatissement de plusieurs vertèbres	N		Image hypervascularisée au niveau du rein gauche		N	- Cardiomégalie - E.C.G. = H.V.G. minime	5 U.R.
8) H... Ali sexe : M. 34 ans	ST. et TOMO : destruction de la lame quadrilatère	Rétinopathie Hypertensive	N								- Cardiomégalie - E.C.G. = H.V.G. + Ischémie-lésion antéro-lat. G.	
9) M... N. sexe : F. 21 ans	N	N	N		lithiase biliaire associée			N	- grosse surrénale G. - incertitude à droite		N	

Tableau V

f) Le rétropneumopéritoine.

Pratiqué chez trois malades, il montre chez deux d'entre eux (obs. 1 et 3), une augmentation de volume des deux surrénales. Dans les deux cas, l'histologie constate une hyperplasie nodulaire.

Chez le troisième sujet (obs. 1), il est ininterprétable.

g) Artériographie surrénalienne.

Elle a été effectuée chez trois malades :

- observation 5 : normale
- observation 6 : échec

Dans les suites de cet examen, le sujet a présenté un état de mal épileptique, bien controlé par du valium en perfusion intra veineuse.

- observation 7 : elle montre une image hypervascularisée au niveau du rein gauche, prise pour la tubérosité de l'estomac par le radiologue. Dans ce cas, l'histologie constate un adénome cortico-surrénalien.

h) Phlébographie surrénalienne.

Trois sujets ont bénéficié de cet examen :

- observation 1 / grosse surrénale gauche.

Après exérèse de cette surrénale, l'histologie montre une hyperplasie nodulaire.

- observation 5 : échec
- observation 9 : grosse surrénale gauche, échec du côté droit.

V/ DONNEES HISTOLOGIQUES (Tableau VI).

Chez les sept malades où un examen histologique a été pratiqué, on relève :

- une hyperplasie simple (obs. 6).
- quatre hyperplasies nodulaires (obs. 1, 3, 5, 9).
- deux adénomes cortico-surrénaliens uniques (obs. 2 et 7).

Nous notons cependant :

- une hyperplasie bilatérale avec adénome hypophysaire probable où une cobaltothérapie hypophysaire a été décidée (obs. 8).

- une malade perdue de vue : hyperplasie bilatérale probable (obs. 4).

1°) EL... F. 18 ans sexe : M.	Surrénalectomie gauche	Hyperplasie nodulaire de la fasciculée et de la réticulée	Amélioration
2°) A... F. 40 ans sexe : F.	- 1er temps : radiothérapie 8000 rads - puis surrénalectomie bilatérale envisagée d'abord surrénalectomie droite	- poids de la surrénale D. = 10 g. - Adénome surrénalien constitué de cellules de la fasciculée et de la réticulée	évolution favorable
3°) B... F.Z. 24 ans sexe : F.	Surrénalectomie gauche	- Discrète hyperplasie cellulaire réalisant des microadénomes surrénaliens	- Amélioration temporaire puis reprise du processus pathologique - bilatéralisation de la surrénalectomie refusée.
4°) M... F. 32 ans sexe : F.	- hypophysectomie par voie transnasale (adressée en France dans ce sens)		perdue de vue
5°) S... A. 29 ans sexe : M.	- Laparotomie médiane exploratrice : R.A.S (D.C.D. après "Laparotomie")	Autopsie : - hyperplasie nodulaire des deux surrénales	
6°) B... M. 12 ans sexe : M.	Surrénalectomie gauche	- hyperplasie surrénalienne intéressant la fasciculée et la réticulée	Amélioration
7°) K... A. 13 ans sexe : M.	Surrénalectomie gauche	- Adénome cortico-surrénalien intéressant la fasciculée essentiellement	Décédé
8°) H... A. 34 ans sexe : M.	- Cobaltothérapie hypophysaire (7500 rads)		Assez bon résultat immédiat
9°) M... N. 21 ans sexe : F.	Surrénalectomie bilatérale en deux temps	- S. gauche : image de fibrose et signes en faveur d'1 hémorragie antérieure. - S. droite : hyperplasie nodulaire de la fasciculée	Décédée

Tableau VI

VI/ TRAITEMENT ET EVOLUTION (Tableau VI)

- Une surrénalectomie bilatérale (obs. 9).
- Cinq surrénalectomie unilatérales :
  - . quatre surrénalectomies gauches (obs. 1, 3, 6, 7).
  - . Une surrénalectomie droite (obs. 2).
- Une cobaltothérapie hypophysaire (obs. 8).
- Une hypophysectomie chirurgicale par voie transnasale avait été décidée chez une malade (obs. 4) qui est partie en France dans ce but (malade perdue de vue depuis).

Nous relevons trois décès :

- un décès survenu, après le deuxième temps de la surrénalectomie totale, bilatérale (obs. 9), à la suite d'un coma métabolique avec anurie terminale.

- un décès par collapsus cardiovasculaire au décours de la laparotomie médiane exploratrice (obs. 5).

- enfin, un malade décédé brutalement chez lui. (Nous n'avons pas pu connaître la cause du décès)

DISCUSSION

Après une étude de nos neuf observations, nous constatons comme tous les auteurs (BAULIEU (2), DECOURT (6) la prédominance du syndrome de Cushing chez les personnes de sexe féminin, et ceci à l'âge adulte, puisque nous relevons quatre femmes pour deux hommes.

Une proportion non négligeable (3 cas/9) est représentée par des formes de l'enfant, d'autant plus que l'on sait que le syndrome de Cushing est rare chez l'enfant. En effet, WILKINS (30) trouve 5 enfants atteints d'hypercorticisme métabolique dans une statistique pédiatrique de 73.000 malades.

Si pour DE GENNES (7), la répartition des sexes dans le syndrome de Cushing est égale durant la période de l'enfance étendue de 10 à 16 ans, pour notre part nous notons que ces trois enfants sont tous de sexe masculin.

Concernant la fréquence de chaque signe clinique, nos résultats semblent se rapprocher beaucoup plus de la statistique de SOFFER (26) que celle de ROSS (23). (Voir tableau I)

Sur les neuf observations, nous relevons trois diabètes patients dont deux ont nécessité une thérapeutique à l'insuline, d'ailleurs arrêtée après un traitement approprié de la maladie. Dans un cas, un coma diabétique acido-cétosique a inauguré l'affection. Ce fait est d'autant plus interessant à souligner, que l'on sait que le coma diabétique est rare dans le syndrome de Cushing et que le diabète stéroïdien est exceptionnnellement acido-cétosique (BAULIEU (2), DECOURT (6), LINQUETTE et DECOULX (15)).

Si la répartition facio tronculaire de l'adiposité est une notion classique, nous signalons pour notre part, que la prise de poids est pratiquement constante (elle peut être majeure dans certains cas). D'après HUTON (16), elle n'est retrouvée que dans un tiers des cas de syndrome de Cushing.

Pour les quatre femmes en période d'activité génitale, nous remarquons la survenue d'une aménorrhée secondaire. Chez trois d'entre elles, le traitement de l'hypercorticisme a amené une reprise de la menstruation.
BRICAIRE et coll. (4) comptent 42 cas d'aménorrhée secondaire sur 62 syndromes de Cushing apparus en période d'activité génitale.

La sévérité du pronostic est d'autant plus soulignée que sur les sept sujets présentant une hypertension artérielle, nous avons retrouvé une décompensation cardiaque gauche plus ou moins patente chez trois d'entre eux.

Nous retiendrons également, l'intérêt de l'électrocardiogramme, du fond d'oeil et des examens rénaux pour apprécier le retentissement de l'hypertension artérielle (3 cas de rétinopathie hypertensive).

L'analyse des trois cas d'hypercorticisme métabolique de l'enfant nous permet de constater une prise de poids importante, "monstrueuse " dans un cas. Cette prise de poids est d'ailleurs notée par ISPORT et HUTHER (12).

Le retard de croissance est un signe constant retrouvé chez nos trois enfants ; chez l'un deux, on note un gain de trois centimètres, sept mois après l'intervention chirurgicale (obs. 1)

Dans deux cas de syndrome de Cushing rapportés par LARIL et coll. (17), le retard de croissance est un symptôme dominant.

Cependant, il n'a été signalé que dans 11 cas sur les 33 cas, observés chez l'enfant de 10 à 16 ans (DE GENNES (7)).

A ce trouble de la croissance s'est associé constamment un retard de maturation osseuse. Ce retard osseux est déjà noté par plusieurs auteurs en particulier GROB et coll. (10). MARIE et coll. (17) le retrouvent dans un des deux cas signalés précédemment.

L'infantilisme est constant chez les trois enfants. Il est à remarquer que l'un d'entre eux (obs. 1) ne présentait pas de maturation pubertaire, une biopsie testiculaire a montré un aspect foetal de ses glandes.

N'omettons pas de signaler qu'une ostéoporose marquée avec des lombalgies intenses et une traduction radiologique, a provoqué chez un enfant, un racourcissement de la taille de trois centimètres (obs. 7).

L'histologie des trois hypercorticisme de l'enfant, a révélé une hyperplasie simple, une hyperplasie nodulaire et un adénome corticosurrénalien. Ainsi nous notons l'absence de l'étiologie carcinomateuse, alors que pour DE GENNES (7), concernant le syndrome de Cushing de l'enfant, l'adéno-carcinome surrénalien est en cause dans un cas sur deux quel que soit l'âge et dans deux cas sur trois avant l'âge de deux ans.

Sur les quatres cas de syndrome de Cushing de l'adulte, vérifié histologiquement, nous notons une forte proportion de l'étiologie hyperplasie des surrénales. Ceci rejoint les statistiques des autres auteurs (PRUNTY (21), SPRAGUE (27), STERN (28), HAYNS (11), GLENN (9), SCOTT (24).

Une élevation du taux de 17 cétostéroïds urinaires, parallèle à l'augmentation des 17 OH-CS, est notée chez les trois femmes sur quatre qui présentent une aménorrhée secondaire (obs. 2, 4, 9).

Les résultats des examens biologiques soulignent l'importance de l'épreuve de freinage par la dexaméthasone de LIDDLE (14) dont l'intérêt est de permettre, en plus du diagnostic positif, un diagnostic étiologique.

Classiquement, dans l'adénome cortico-surrénalien, l'épreuve de freinage est négative (NICHOLS et coll. (20), SIMONIN et coll. (25)), la stimulation par l'A.C.T.H. est positive et le test à la métopyrone est négatif (DE GENNES et coll. (8), WEISS et coll. (23)).

Pour notre part, nous notons un cas d'adénome cortico-surrénalien, vérifié histologiquement dont le freinage s'est

révélé positif par deux fois. Par contre, la réponse aux épreuves de stimulation rejoint celle des auteurs sus nommés. A ce propos, BROOKS et coll. (5) rapportent deux cas d'adénome cortico surrénalien où l'épreuve de freinage s'avéra être positive.

Nous savons que la radiographie de la selle turcique fait partie du bilan de tout syndrome de Cushing. A cet effet, nous relevons plus particulièrement le cas d'un adénome cortico-surrénalien vérifié histologiquement, avec une anomalie de la selle turcique (obs. 2). Ce fait a été déjà observé par STERN (28) et GLENN (9).

Sept malades ont bénéficié d'un traitement (un malade est décédé au décours de la laparotomie exploratrice et un malade est perdue de vue). Sur ces sept sujets, cinq bons résultats immédiats ont été observés dont quatre à la suite d'une surrénalectomie unilatérale et un à la suite d'une cobaltothérapie hypophysaire.

Des résultats, toujours aussi satisfaisants, avec un recul plus ou moins important, sont notés chez trois sujets :

- observation 1 : recul de 7 mois (surrénalectomie unilatérale gauche = hyperplasie nodulaire. Dans ce cas, il faut souligner l'évolution particulièrement favorable, à la suite de la seule surrénalectomie unilatérale (perte de poids, gain de trois centimètres, normalisation des chiffres de la tension artérielle et du taux de 17 OH-CS urinaires).

- observation 2 : recul de 3 mois (surrénalectomie unilatérale droite = adénome cortico-surrénalien).

- observation 6 : recul de 5 mois (surrénalectomie unilatérale gauche = hyperplasie simple).

Pour la cobaltothérapie hypophysaire (obs. 8), le recul est assez court pour en juger l'effet.

Enfin, on relève une rechute de la maladie, quatre mois après la surrénalectomie unilatérale gauche pour hyperplasie nodulaire (obs. 3).

Cependant, il convient de noter la survenue de deux décès, dans les suites de l'intervention, après la seule surrénalectomie bilatérale que nous avons pratiquée et après une surrénalectomie unilatérale gauche pour adénome cortico surrénalien.

Ceci illustre bien la gravité du syndrome de Cushing puisque BRICAIRE et coll. (3) comptent décès sur 52 cas traités chirurgicalement.

Ainsi les résultats obtenus soulignent les difficultés thérapeutiques et le risque post opératoire non négligeable de l'acte chirurgical.

C O N C L U S I O N

Le syndrome de Cushing est une affection endocrinienne rare (9 cas observés dans la période de 1967 à 1973).

Les différents motifs d'hospitalisation attestent de la difficulté du diagnostic du syndrome. Ainsi, pour nos neuf malades, les motifs d'hospitalisation sont les suivants :

- un retard staturo pubertaire avec hypertention artérielle (hospitalisation à Rouiba puis dans un service d'hématologie).

- un diabète insulino sensible avec obésité (hospitalisation au C.H.U. de Constantine).

- obésité avec aménorrhée secondaire.

- manifestations fonctionnelles évocatrices d'un processus tumoral intra crânien et une aménorrhée secondaire (hospitalisation à Tizi-ouzou).

- une asthénie, une amyotrophie et des lombalgies (hospitalisation à Rouiba et à l'hopital de Béni Messous).

- obésité avec retard statural (hospitalisation à sétif).

- obésité importante avec retard statural et lombalgies.

- forme cardio vasculaire du syndrome (hospitalisations à Guelma, Oued zenati, Annaba, et Constantine).

- un coma diabétique.

Le tableau clinique du syndrome de Cushing est assez polymorphe puisque nous relevons :

- trois enfants, tous de sexe masculin, avec une petite taille, un impubérisme et un retard de maturation osseuse.

- quatre syndromes de Cushing avec aménorrhée secondaire, pour les femmes en période d'activité génitale.

- deux adultes de sexe masculin.

Une remarque particulière est faite sur la survenue d'un diabète insulino sensible dans deux cas et le retentissement viscéral plus ou moins important de l'hypertension artérielle.

Nous soulignons l'intérêt capital de l'épreuve de freinage par la dexaméthasone de LIDDLE, pour le diagnostic positif et le diagnostic d'étage du syndrome. L'intérêt de cet examen est rehaussé par les épreuves de stimulation (A.C.T.H. et métopyrone) dans le diagnostic de l'adénome cortico-surrénalien.

Le traitement de la maladie n'est pas encore codifié à l'heure actuelle. Tout syndrome de Cushing appelle un diagnostic particulier qui entraîne un traitement approprié Même après traitement, cette affection nécessite une surveillance

médicale, du fait du risque post opératoire (3 décès sur 7 interventions chirurgicales).

Cette surveillance médicale sera d'autant plus prolongée qu'on connaît la possibilité de survenue d'un syndrome de NELSON, au décours de la surrénalectomie bilatérale.

o O o

BIBLIOGRAPHIE

- HISTORIQUE -

(1) APERT E. - Dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales.
Bull. Soc. Pédiatr. PARIS, 1910, 12, 501.

(2) BRICAIRE H., LAROCHE CL., LEPRAT J. et LUTON J.P. - Problème thérapeutique des syndromes de Cushing. Rapports de la IXè réunion des endocrinologistes de langue française.
(MASSON et Cie) MONTREAL 1967, P. 95.

(3) CROOKE A.C. - Achange in the basophils cells of the pituitary gland common to conditions which exhibit the syndrome. Attributed to basophil adenoma. J. of. Pathol. 1935. 41. 339

(4) CUETO C. et BROWN J.H. - Biological studies on an adreno-corticolytic agent and the isolation of the active components.
Endocrinology, 1958, 62, 334.

(5) CUSHING H. - the basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism).
Bull. John's Hopk. Hosp., 1932, 50, 137.

(6) GALLAIS A. - Le syndrome génito surrénal.
Thèse, PARIS, 1912.

(7) GUILLEMIN R. et ROSENBERG B. - Humoral hypothalamic control of anterior pituitary : a study with combined tissue cultures.
Endocrinology., 1955, 57, 599.

(8) HERTZ R., PITTMAN J.A. et GRAFF M.M. - Amphenone : toxicity end effect on adrenal and thyroïd function in man.
J. clin. Endocr. 1956, 16, 705.

(9) LIDDLE G.W.- Tests of pituitary adrenal suppressibility in the diagnosis of cushing's syndrome.
J. cl; Endocr. 1960,20,1539.

(10) MELLINGER R.C. et SMITH R.W. - Studies of the adrenal hyperfunction in 2 patients with atypical cushing's syndrome.
J. clin. Endocr., 1956, 16, 350.

(11) NAFFZINGER : cité par Mc CULLAGH E.P. - In the human adrenal cortex. Procedery of a conference held at the university of GLASGOW, 1960, Edited by CURRIE A.R., SYMINGTON T. and GRANT J.K.

(12) NELSON D.H., SPRUNT J.G. - Pituitary tumors post-adrenalectomy for Cushing's syndrome. In TAYLOR S., ed.,proceedings of the second international. Congress of Endocrinology. LONDON, 1964, 1053.

(13) PARKES-WEBER F. - Cutaneous striae purpura, high blood pressure, amenorrhea and obesity of the type sometimes connected with cortical tumors of the adrenal glands occuring in the absence of any such tumours, with some remarks on the morphogenetic and hormonic effects of true hypernephromato of the adrenal cortex. Brit. J. Derm., 1926, 38 , 1.

(14) SICARD J.A. et REILLY J. - Dissociation des fonctions de pilosité avec dyssécrétion endocrinienne. Réaction hypophysaire avec hyperalbuminose rachidienne. B. M. Soc. Med. Hôp. PARIS, 1913, 36, 708.

(15) SPRAGUE R.G., RANDALL R.V., SALASSA R.M., SCHOLZ D.A., PRIESTLEY J.T., WALTER S.W. et BULBULIAN A.H. - Cushing's syndrome, a progressive and after fatal disease. A review of 100 cases seen between july 1945 and july 1954. Arch. int. Med., 1956, 98, 389.

(16) THORNE M.G. - Cushing's syndrome associated with bronchial carcinoma. Enquiry in to relation ships of this syndrome to neoplastic disease. Guy's Hosp. Rec., 1952, 101, 251.

- PHYSIOLOGIE DU CORTISOL -

(1) ASHMORE J., HASTINGS A.B., NESBETT F.B. and RENOLD A.E. - Studies on carbohydrate metabolism in troerslices VI : hormonal factors influencing glucose 6 phosphatase. J. Biol. Chem. 1956, 218, 77.

(2) ASHMORE J. - The role of adrenal steroïds in the regulation of hepatic metabolism. Dans : metabolic effects of adrenal hormones, Ciba foundation study group, n°6, 1 vol. (Little. Brown et Cie, edit.) BOSTON, 1960.

(3) BAULIEU E., BRICAIRE H. et LEPRAT J. - In glandes endocrines. (FLAMMARION, edit.) PARIS, 1972.

(4) BERSON J.A., YALOW R.J. - Immunossay of A.C.T.H. in plasma. J. clin. Invest. 1968, 47, 2725.

(5) CHRISTENSEN H.N. - Action of cortisol on trapping of amino acids by the liver. Dans : metabolic effects of adrenal hormones, ciba foundation study group n° 6, 1 vol. (Little Brown, edit.) BOSTON, 1960.

(6) GRABBE J. - Démarche diagnostique en cas de suspicion d'hypercorticisme. Brux. Med, 1970, 2, 79.

(7) CRITCHLOW V., LIPSCOMB H.S., GUILLEMIN R. - Effect of CRF on maintenance of the adreno-corticotrophic function of the anterior pituitary grafts. J. Endocr. 1963, 25, 465.

(8) DE GROOT J. et HARRIS G.W. - Hypothalamic control of the anterior pituitary gland and blood lymphocytes. J. Physiol., Lond., 1950, 111, 335.

(9) EISENSTEIN A.B., BERG E., GOLDENBERG D. and JENSEN B. - in vitro effects on carbohydrate synthesis in liver. Endocrinology, 1964, 74, 123.

(10) ESTEP H.L., ISLAND D.P., [illegible] R.L. et LIDDLE G.W. - pituitary adrenal dynamics during surgical stress. J.C.E.M. 1963, 23, 419.

(11) FRIEDSON P. and FRIEDSON H. - Studies on the mechanism of cortisone action. Dans LITWACK et KRITCHEVSKY, ed. "Actions of Hormones on Molecular processes", 1 vol. (John Wiley, edit.), New York, 1964.

(12) GUILLEMIN R. - Hypothalamic factors releasing pituitary hormones. Recent progr. Horm. res. 1964, 20, 89.

(13) HAVEL R.J. and GOLDFIEN A. - The role of the sympathetic nervous system in the metabolism of Free Fatty Acids.
J. Lipid. Res., 1959, 1, 102.

(14) HAYNES R.C. - The control of gluconeogenesis by adrenal cortical hormones. Dans : Advance in enzyme regulation, 1 vol. (Georges Weber, edit.), Pergamon Press, New York, 1965.

(15) HELLMAN L. et coll. - Cortisol in secreted episodically by normal man.
J.C.E.M., 1970, 4, 411.

(16) JACOBOWITZ D., MARKS B.H., VERNIKOS-DANIELLIS J. - The effect of acute stress on the pituitary gland : uptake of serin - 1 - C^{14} into A.C.T.H.
Endocrinology, 1963, 1, 592.

(17) KRIEGER D.T. et KRIEGER H.P. - circadien variation plasma 17 Hydroxycorticosteroïds in central nervous system disease.
J. cl. Endocr. 1966, 26, 929.

(18) LEBOEUF B. and DUROCHER J.C. - Effets physiologiquesdu cortisol.
Ann. Endocr. 1968, 29, 21.

(19) LECOQ F.R., MEBANE D. and MADISON L.L. - The acute effect of hydrocortisone on hepatic glucose out put and peripheral glucose utilisation.
J. cl. invest. 1964, 43, 237.

(20) LEE T.H., LERNER A.P. and BUETTNER-JANUSCH V. - On the structure of human corticotrophin (Adreno-corticopic hormone).
J. Biol. Chem. 1961, 236, 2970.

(21) LIDDLE G.W. - The interaction of three determinants of A.C.T.H. secretion in man in : (MARTINI ed.) Proc. E nd Congs. on hormonal steroïd. Excerpta Med. Found. I.C.S. 1966, 132, 1117.

(22) NIGEON C.J. et coll. - The diurnal variation of plasma levels and urinary excretion of 17 hydroxycorticosteroïds in normal subjects night workers and blind subjects.
J. clin. Endocr. 1956, 16, 622.

(23) MIGEON CJ. - Adrenal androgens in Man. The Amer. J. of Med. 1972, 53, 506.

(24) MILLS J. - In discussion of PETERSON R.E. : The miscible pool and turn over rate of adrenocortical steroïds in man. Recent Prog. Hormone Res., 1959, 15, 231.

(25) MULDOON T.G. and WESTPHAL V. - Steroïd protein interaction. XIV : isolation and characterisation of C.B.G. from human plasma. J. clin. chem. 1967, 242, 5696.

(26) MURPHY B.E.P., ENGELBERG W., PATTER C.J. - Simple method for the determination of plasma corticoïds. J. clin. Endocr. 1963, 23, 293.

(27) MURPHY B.E.P. - Some studies of the protein binding of steroïds and their application to the routine micro and ultra micro measurement of various steroïds in body fluide by competitive protein binding radio assay. J. clin. Endocr. 1967, 27, 973.

(28) NICHOLS C.T. et TYLER F.H. - Diurnal variation in adrenocortical function. Ann. Rev. Med., 1967, 18, 313.

(29) NUGUENT C.A. MAYER D.M. - Plasma corticosteroïds determined by use of C.B.G. dextrancoated charcoal. J. clin. Endocr. 1966, 26, 1116.

(30) ROSS E.J. - Urinary excretion of cortisol in cushing's syndrome ; effect of corticotrophin. J.C.E.M. 1960, 20, 1360.

(31) SANDBERG A.A., ROSENTHAL H., SCHNEIDER S.L. et SLAUNWHITE W.R. Protein-steroïd interactions and their role in the transport and metabolism of steroïds in : "steroïds dynamics" (Pinens, Nakao and Tait ed.). Acad. Press, New York, 1966, 1.

(32) SEAL V.S. and DOE R.P. - Corticosteroïds binding globuline. Biochemistry, physiology and pylogeny in "steroïds dynamics" (Pinens, Nakao and Tait ed.). Acad. Press, New York.

(33) SLAUNWHITE W.R., SCHNEIDER S., WILSER F.C. and SANDBERG A.A. - Transcortine : a corticosteroïd binding protein in plasma, isolation and characterisation.
Biochemistry, 1966, 5, 3257.

(34) VAGUE PH. et OLIVER CH. - Physiologie de la sécrétion de l'A.C.T.H.
Press Méd. 1970, 78, 693.

(35) VERNIKOS - DANIELLIS J. - Neuroendocrine factors affecting the synthesis and release of A.C.T.H. Excerpta Med. foundation I.C.S., Proc. 2 nd int. Congr. Endocr. LONDON, 1965, 83, 549.

(36) WEBER G. et coll. - early effects of enzymes in homeostasis. II : early effects of corticosteroïd hormones on gluconogenic enzymes, ribonucleic acid metabolism and amino acid level.
J. Biol. chem. 1965, 240, 750.

(37) YALLOW R.S. et coll. - H.C.G. and A.C.T.H. secretory responses to stress. Hormones et métabolisme, 1969, 1, 3.

- R A P P E L -

(1) BAULIEU E., BRICAIRE H. et LEPRAT J. - In glandes endocrines (FLAMMARION edit.) 1972.

(2) BRICAIRE H., LUTON J.P. et TURPIN G. - Tumeurs de l'hypophyse au cours du syndrome de Cushing - Rapports de la XIè réunion des endocrinologistes de langue française.
(MASSON et Cie, edit.) LIEGE 1971, P. 73.

(3) COPE C.L. et BLACK E.G. - Reliability of some adrenal function tests - Brit. Med. J., 1959, 2, 1117

(4) DE GENNES J.L., GARNIER H., Mme CAIMETTE, MALINSKY M. et BERTRAND C. - Etude clinique, biologique et histologique d'un cas exemplaire de polymicroadénomatose corticosurrénale.
Ann. Endocr. 1970, 31, 1022.

(5) DE GENNES J.L. - Syndrome de Cushing de l'enfant. Rapports de la IXè réunion des endocrinologistes de langue française (MASSON et Cie, edit.) MONTREAL 1967, P. 237.

(6) DURAND A. - Le cathétérisme des veines surrénaliennes avec dosage du cortisol plasmatique dans le diagnostic du syndrome de Cushing.
Thèse nº 190, 1972.

(7) GIRARD F., BINOUK M., GOURMELEN-COMBOURIEU M., RAUX M.C. - Troubles hypothalamo-hypophysairesde la secretion d'A.C.T.H. Rapports de la XIè réunion des endocrinologistes de langue française. (MASSON et Cie edit.), LIEGE, 1971, P. 119.

(8) LIDDLE G.W. - Tests of pituitary adrenal suppressibility in the diagnosis of cushing's syndrome.
J. clin. Endocr. 1960, 20, 1539.

(9) LIPSCOMB H.S., NELSON D.H. - A sensitive biologic assay for A.C.T.H. Endocrinology, 1962, 71, 13.

(10) MANCIET F. - Hypercorticsme d'entrainement et syndrome de cushing! interêt du dosage du cortisol libre urinaire.
Thèse Bordeaux nº 31, 1972.

(11) MEADOR C.K., BOWDOIN B., CRAWFORD OWEN W. and FARMER T.A. - Primary adrenocortical nodular dysplasia : a rare cause of cushing's syndrome.
J. clin. Endocr. Met. 1967, 27, 1255.

(12) MOOR P. DE, STEENO O., RASKIN M., HENDRIKX A. - Fluorometric determination of free plasma 17 hydroxycorticosteroïds in man.
Acta endocr., Kobenhavn, 1960, 33, 287.

(13) MURPHY B.E.P. - Clinical evaluation of urinary cortisol determination by competitive protein binding radioassay.
J. clin. Endocr. 1968, 28, 343.

(14) NELSON D.H., SPRUNT J.G., MIMS R.B. - Plasma A.C.T.H. détermination in 58 patients before or after adrenolectomy for cushing's syndrome.
J. clin. Endocr. 1966, 26, 722.

(15) PAVLATOS J.J., SHILO R.P. and FORSHAM P.H. - A rapid scraning test for cushing's syndrome.
J. Amer. Med. Ass., 1965, 193, 720.

(16) PORTER C.C. et SILBER R.H. - A quantitative color reaction for cortisone and related 17,21 dihydroxy 20 ketosteroïds.
J; Biol. chem. 1950, 185, 201.

(17) PRUITT F.T.G. - Chemistry and treatment of adrenocrotical diseases. Charles C. Thomas, Springfield, III, USA 1964,P.180.

(18) ROSS E.J., MARSHALL-JONES P., FRIEDMAN M. - Cushing's syndrome : diagnostic criteria.
Quart. J. Med. 1966, 35, 149.

(19) SAYERS G. - BLOOD A.C.T.H.
J. clin. Endocr., 1955, 15, 574.

(20) SCHOLLER R., BUSIGNY M., JAYLE M.F.
Arch. Soc. Fr. Biol. Med., 1957, 2, 49.

(21) SIMONIN R. et coll. - Biochimie du syndrome de Cushing. Rapports de la IXè réunion des endocrinologistes de langue française (MASSON et Cie, edit), MONTREAL, 1967.

(22) SOFFER L.J., DORFMAN R.P., GABRILOVE L.J. - The human adrenal gland. Lea and fibiger.
Philadelphia, 1961, p. 456.

(23) WEISS E.R., RAYVIS S.S., NELSON D.H., BETHUNE J.E. - Evaluation of stimulation and suppresion test in the etiological diagnosis of cushing's syndrome.
Ann. Intern. Med. 1969, 71, 941.

(24) WOOD J.B. et coll. - A rapid test of adrenocortical function.
Lancet, 1965, 1, 243.

(25) YALOW R.S., GLICK S.M., ROTH J., BERSON S.A. - Radio-immunoassay of human plasma A.C.T.H.
J. clin. Endocr. 1964, 24, 1219.

- DISCUSSION -

(1) BATRINOS M.L. - Le test à l'A.C.T.H. dans le syndrome de Cushing. A propos de 10 cas avec revue de la littérature. Ann. Endocr. 1960, 21, 29.

(2) BAULIEU E.; BRICAIRE H. et LEPRAT J. - In glandes endocrines. (FLAMMARION, edit.) PARIS, 1972.

(3) BRICAIRE H., LAROCHE CL., LEPRAT J. et LUTON J.P. - Problème thérapeutique des syndromes de Cushing. Rapports de la IXè réunion des endocrinologistes de langue française (MASSON et Cie, edit.), MONTREAL, 1967, p. 95.

(4) BRICAIRE H., LUTONJ.P. et Mme MODIGLIANI E. - Les désordres ovariens au cours des syndromes de Cushing et des hyperplasies corticosurrénales congénitales. Act. gynéco. (MASSON et Cie edit.) 1972, p. 1.

(5) BROOKS R.V., DUPRE J., COGATE A.N., MILLS J.H., PRUFTY F.T.G. Appraisal of adrenocortical hyperfunction patients with cushing's syndrome or "non- endocrine" tumors. J. clin. Endocr. 1963, 23, 725.

(6) DECOURT J. - Syndrome de Cushing. J.M.C.

(7) DE GENNES J.L. - Syndrome de Cushing de l'enfant. Rapports de la IXè réunion des Endocrinologistes de langue française (MASSON et Cie, edit.), MONTREAL 1967, p. 237.

(8) DE GENNES J.L., LUTON J.P. et BRICAIRE H. - Réponses négatives à la métopyrone dans le syndrome de Cushing par adénome ou adénomatose corticosurrénalienne. Ann. End. 1971, 32, 601.

(9) GLENN F. - Discussion de la communication de scott, 1965.

(10) GROB M., PRADER A. und ZOLLINGER H.N. - Klassisches cushing-syndrome bei einem 4 jähr. Mädchen, Heilung und Entfernung eines Nebennierenkarzinomes. Helv. paediat. Acta. 1953, 8, 202.

(11) HAYES M.A. - Discussion de la communication de SCOTT, 1965.

12) ISFORT A. et HUTHER W. - Le syndrome de Cushing chez l'enfant. Cahiers du collège de Médecine (Europa Medica) 1968, 4, 9.

(13) LELONG M., ALISON F., ALISON M., CANLORBE P., LE TAI VINH et SCHOLLER R. - Le syndrome d'Apert - Cushing : un cas personnel avec étude biologique et anatomo pathologique.
Ann. Pediat., 1957, 42, 466.

(14) LIDDLE G.W. - Tests of pituitary adrenal suppresibility in the diagnosis of Cushing's syndrome.
J. cl. endocr. 1960, 20, 1539.

(15) LINQUETTE M. et DECOULX M. - Hypercorticismes métaboliques.
Revue du Praticien, 1966, 31.

(16) LUTON J.P. - Obésité simple ou syndrome de Cushing.
Vie médicale, Mars 1970, 4.

(17) MARIE J., LEVÊQUE B., DE GENNES J.L., RAPPAPORT R. et DESBOIS J. cl. - Les troubles de la croissance staturale dans l'hypercorticisme spontané acquis de l'enfant.
Ann. Pediat. 1966, 8, 339.

(18) MARRIQ P., VIGOUROUX R.P., POISSON J. et MONGIN M. - Hypophysectomie transphénoïdale dans le traitement de la maladie de Cushing.
Nouv. Press. Med. 1972, 47, 3203.

(19) MARTIN M.M. et HAIMAN B.L. - Patterns of urinary excretion of steroïds in cushing's syndrome.
J. cl. Endocr; 1966, 26, 257.

(20) NICHOLS T., NUGUENT C.A. and TYLER F.H. - Steroïd laboratory tests in the diagnosis of cushing's syndrome.
Amer. J. Med. 1968, 45, 116.

(21) PRUNTY F.T.G. - Chemical and clinical problems of the adrenal cortex.
Brit. med. J. 1956, 2, 615 et 673.

(22) PRUNTY F.T.G. - Chemistry and treatment of adrenocortical diseases. Charles C. Thomas, Springfield, III., USA, 1964, p.180.

(23) ROSS E.J., MARSHALL - JONES P., FRIEDMAN M. - Cushing's syndrome : diagnostic criteria.
Quart. J. Med. 1966, 35, 149.

(24) SCOTT H.W., FORSTER J.H., LIDDLE G. et DAVIDSON E.T. - Cushing's syndrome due to adrenocortical tumor : I year review of 15 patients.
Ann. Surg., 1965, 162, 505.

(25) SIMONIN R. et coll. - Biochimie du syndrome de Cushing. Rapports de la IXè réunion des endocrinologistes de langue française (MASSON et Cie, edit.) MONTREAL, 1967.

(26) SOFFER L.J., DORFMAN R.P., GABRILOVE L.J. - The human adrenal gland. Lea and fibriger. Philadelphia, 1961, p. 456.

(27) SPRAGUE R.G., RANDALL R.V., SALASSA R.H., SCHOLZ D.A., PRIESTLEY J.T., WALTERS W. et BULBULIAN A.H. - Cushing's syndrome, a progressive and after fatal disease. A review of 100 cases seen between july 1945 and july 1954
Arch. int. Med. 1956, 98, 389.

(28) STERN W.E. - Discussion de la communication de SCOTT, 1965.

(29) WEISS E.R., RAYVIS S.S., NELSON D.H., BETHUNE J.E. - Evaluation of stimulation and suppression tests in the etiological diagnosis of cushing's syndrome.
Ann. Int. Med. 1969, 71, 941.

(30) WILKINS L. - Adrenal disorders I : Cushing's syndrome and its puzzles.
Arch. Dis. Child. 1962, 37, 1.